

LES HYPOTHYROÏDIES INFANTILES

avec glande thyroïde en place normale

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 6 Mai 1965

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Jean-Georges SAPELIER

Interne des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté

né le 21 Janvier 1936, à MALO-les-BAINS (Nord)

Examineurs de la thèse :	{	MM. NEIMANN, <i>Professeur</i>	Président
		KISSEL, <i>Professeur</i>	{ Juges.
		PIERSON, <i>Maître de Conf. Agrégé</i>	
		MARTIN, <i>Maître de Conf. Agrégé</i>	

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1965

LES HYPOTHYROÏDIES INFANTILES

avec glande thyroïde en place normale

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 6 Mai 1965

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Jean-Georges SAPELIER

Interne des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté

né le 21 Janvier 1936, à MALO-les-BAINS (Nord)

Examineurs de la thèse :	{	MM. NEIMANN, <i>Professeur</i>	Président	
		KISSEL, <i>Professeur</i>	{	
		PIERSON, <i>Maître de Conf. Agrégé</i>		Juges.
		MARTIN, <i>Maître de Conf. Agrégé</i>		

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Doyen: M. A. BEAU

Assesseur: M. J. ROUSSEL

Doyens honoraires

MM. LUCIEN, PARISOT et P. SIMONIN

Professeurs Honoraires

MM. JEANDELIZE, SANTENOISE, CHAILLEY-BERT, HAMANT, BINET,
MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN, GUILLEMIN, HOUPERT.

Professeurs

Anatomie	N...
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN.
Chimie biologique	M. WOLFF.
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY.
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT.
Clinique chirurgicale B	M. BODART.
Clinique chirurgicale infantile	M. BEAU.
Clinique dermato-syphiligraphique	M. BEUREY.
Clinique gynécologique	M. BERTRAND.
Clinique médicale A	M. HERBEUVAL.
Clinique médicale B	M. KISSEL.
Clinique de neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN.
Clinique obstétricale	M. HARTEMANN J.
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS.
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD.
Clinique rhumatologique	M. LOUYOT.
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ.
Clinique de pneumophtisiologie	M. LAMY.
Clinique des voies urinaires	N...
Clinique de neuro-chirurgie	M. LEPOIRE.
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL.
Embryologie	M. DOLLANDER.
Histologie	M. LEGAIT.
Hydrologie thérapeutique et pharmacologie ...	M. LAMARCHE.
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT.
Médecine légale	M. HEULLY.
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN.
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD.
Pathologie médicale	N...
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL.
Physique	M. BURG.
Thérapeutique	M. FAIVRE.
Sémiologie chirurgicale	M. SOMMELET.



Professeurs à titre personnel

MM. HARTEMANN Pierre, de LAVERGNE, BREHANT, DUREUX, RAUBER.

Professeurs sans chaire

MM. CORDIER, RICHON, GROSS.

Agrégés pérennisés

Médecine	M. LARCAN.
Obstétrique	M. RIBON.

Maîtres de conférences agrégés

Anatomie	M. CAYOTTE.
Carcinologie	M. CHARDOT.
Chimie	M. PAYSANT.
Chimie	M. NABET.
Hématologie	M. STREIFF.
Histologie	M. GRIGNON.
Hygiène	M. DEBRY.
Hygiène	M. FOLIGUET.
Pathologie expérimentale	M. LACOSTE.
Pharmacologie	N...
Physique	M. MARTIN.
Physiologie	M. BOULANGE.
Physiologie	M. BOUVEROT.
Physiologie	M. BOURA.
Bactériologie	M. BURDIN.
Electroradiologie	M. ANTOINE.
Electroradiologie	Mme TREHEUX.
Pédiatrie et puériculture	M. PIERSON.
Pédiatrie et puériculture	M. MANCIAUX.
Médecine	M. SCHMITT.
Neurologie et psychiatrie	M. TRIDON.
Maladies infectieuses	N...
Médecine légale	M. de REN.
Médecine et thérapeutique	M. GRILLIAT.
Médecine et thérapeutique	M. BABEAU.
Médecine et thérapeutique	M. CUNY.
Médecine et thérapeutique	M. GAUCHER.
Médecine et thérapeutique	M. GILGENKRANTZ.

Agrégés en exercice

Chirurgie	M. BENICHOUX.
Chirurgie	M. MICHON J.
Chirurgie	M. GROSDIDIER.
Chirurgie	M. PREVOT.
Chirurgie	M. VICHARD.
Chirurgie	M. FRISCH.
Médecine	M. HURIET.

Médecine légale et médecine du travail	M. PERNOT.
Neurologie et psyctiatrie	M. LAXENAIRE.
Ophtalmologie	M. ALGAN.
Oto-rhino-laryngologie	M. WAYOFF.
Urologie	M. GUILLEMIN.

Agrégés libres

MM. ANDRÉ, ARNULF.

Secrétaire: M. SEUROT.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT

*Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes
Condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la
morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes
devoirs envers les malades, mes confrères et la Société.*

A notre Maître et Président de Thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR NEIMANN

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cet ouvrage, qui s'inscrit dans le cadre des travaux de votre Ecole sur la pathologie thyroïdienne.

Vous nous avez donné, en nous accueillant dans votre beau Service, le goût de la médecine des enfants.

Puisse ce travail dont le sujet vous est cher et dont vous avez surveillé la réalisation, dans le fond comme dans la forme, représenter le gage de notre gratitude et de notre indéfectible attachement.

A nos Juges,

MONSIEUR LE PROFESSEUR KISSEL

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Médicale

C'est à votre culture, à la qualité de votre humour et à l'affabilité de votre Ecole que nous devons, Monsieur, d'avoir passé dans votre Service une année d'Internat profitable sur le plan médical et agréable sur celui des relations humaines.

Nous savons l'intérêt que vous portez à la pathologie thyroïdienne et espérons que cet ouvrage ne sera pas indigne de votre enseignement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERSON

Professeur Agrégé de Pédiatrie et de Puériculture

Vous nous avez montré comment le plus grand savoir pouvait s'allier à une bonne clarté d'esprit et à de grandes qualités de cœur.

Vous nous avez aidé pas à pas dans la réalisation de ce travail, en ne vous lassant pas de nos requêtes impromptues.

Nous vous savons gré de la gentillesse avec laquelle vous avez su nous éclairer et diriger l'orientation de nos recherches.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARTIN

Professeur Agrégé de Physique Médicale

*Vous avez accepté de juger ce travail.
Nous vous remercions de la bienveillance
avec laquelle vous l'avez fait, ainsi que
des conseils éclairés que vous nous avez
dispensés pendant sa réalisation.*

*Veuillez trouver ici l'expression de notre
profonde gratitude.*

En témoignage de reconnaissance,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL

Professeur de Chimie Pharmaceutique
Laboratoire de Biochimie générale et comparée
(Collège de France)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BURG

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUBER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUREUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MANCIAUX

A MADAME LE DOCTEUR SCHAACK

A MADAME LE DOCTEUR GEORGES

A MESSIEURS LES DOCTEURS: COLLIGNON

GUILLAUMOT

DUHEILLE

DUPREZ

Aux Médecins de la Clinique Médicale Infantile

A Mademoiselle KOEST et au personnel de la bibliothèque
de la Faculté de Médecine

A tous ceux qui ont contribué à ce travail.

A mes Parents

A ma Femme

A ma Belle-Mère et à la mémoire de mon Beau-Père

Aux miens

A mes Amis

INTRODUCTION

La détection topographique de la glande thyroïde ou de ses reliquats a permis à l'école pédiatrique nancéienne d'éclairer le problème de l'étiologie du myxœdème infantile. L'ensemble des travaux consacrés à cette question est résumé dans le rapport de N. NEIMANN, M. PIERSON et J. MARTIN au 18^e Congrès des Pédiatres de Langue Française de 1961. Ces auteurs ont démontré que, dans la plupart des cas, l'hypothyroïdie infantile n'est pas liée à un trouble fonctionnel, mais à une altération anatomique de la thyroïde en rapport avec le défaut de migration de son ébauche médiane. Qu'elle soit mineure, représentée par les ectopies thyroïdiennes, ou majeure, avec absence de tissu fixant, cette « dysgénésie » thyroïdienne est à l'origine des 3/4 des hypothyroïdies infantiles. Elle fournit donc l'explication simple, complète et uniciste de la plupart de ces hypothyroïdies.

Le groupe restant, qui comprend environ le quart des myxœdèmes infantiles, diffère du précédent non seulement par le siège anatomique du corps thyroïde, en situation normale, mais aussi par son apparente hétérogénéité. Grâce aux multiples travaux consacrés ces dernières années aux anomalies congénitales de l'hormonogenèse thyroïdienne, grâce aux progrès de l'immunopathologie et à la meilleure connaissance que nous avons des myxœdèmes secondaires, un petit nombre de ces hypothyroïdies peut actuellement bénéficier d'une explication étiologique valable.

Le but de cette étude est de préciser notre connaissance de l'étiologie des myxœdèmes infantiles avec glande thy-

roïde en place, à la lumière d'investigations cliniques, isotopiques, biochimiques et anatomiques réalisées sur un groupe de malades.

Ce travail comporte trois parties.

1° Dans la première partie, après avoir délimité le sujet de cette étude et après un bref rappel de l'évolution de nos conceptions au sujet de l'étiologie du myxœdème infantile en général, nous envisageons plus particulièrement le problème des hypothyroïdies avec glande thyroïde en place.

2° La deuxième partie est consacrée à l'exposé du matériel étudié, à l'énoncé des méthodes d'investigations employées, des critiques que nous formulons à leur égard, et à l'analyse détaillée des résultats obtenus dans chacun des cas.

3° Dans la troisième partie enfin, nous essayons de définir les corrélations qui unissent, au regard des différents critères, quelques-unes de nos observations, et d'en dégager certaines hypothèses pathogéniques.

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

I.R.A.	==	Iode radioactif.
TG	==	Thyroglobuline.
MIT	==	L-3: 5-diiodotyrosine.
DIT	==	L-3: 5-diiodotyrosine.
T3	==	L-3: 5: 3'-triiodothyronine.
T'3	==	L-3: 3': 5'-triiodothyronine.
T4	==	L-thyroxine = L-3: 5: 3': 5' tétraiodothyronine.
PBI	==	Protein-bound-iodine = iode lié aux protéines (précipité par l'acide trichloracétique).
BEI	==	Butyl-extractable iodine = iode extrait par le butanol.
TBG	==	Thyroxine binding globulin = globuline fixant la thyroxine.
TBA	==	Thyroxin binding albumin = albumine fixant la thyroxine.
TBPA	==	Thyroxin binding prealbumin = préalbumine fixant la thyroxine.
TSH	==	Thyroid stimulating hormone = thyroéostimuline hypophysaire.

PLAN D'ENSEMBLE DE LA PREMIERE PARTIE

- I — Limitation du travail.
 - II — L'étiologie des hypothyroïdies infantiles des origines à la deuxième guerre mondiale.
 - III — Evolution des idées depuis la deuxième guerre mondiale.
 - A — Première étape: la classification de WILKINS (1957).
 - B — Deuxième étape: l'explication proposée par les auteurs nancéiens.
 - 1° La dysgénésie thyroïdienne.
 - 2° Nécessité d'une classification nouvelle.
 - IV — Les hypothyroïdies avec glande en place.
 - A — Données histologiques, histophysiologiques et biochimiques.
 - I. Le follicule thyroïdien.
 - II. La glande interfolliculaire.
 - B — Les différents mécanismes d'hypothyroïdie avec glande en place.
 - 1° Les insuffisances volumétriques de la glande thyroïde.
 - 2° Les hypothyroïdies secondaires à un défaut de stimulation hypophysaire.
 - 3° Les hypothyroïdies d'origine immunologique.
 - 4° Les anomalies de transport hormonal.
 - 5° Les troubles de l'utilisation périphérique des hormones.
 - 6° Les anomalies de l'hormonogénèse.
-

I — LIMITATION DU TRAVAIL

Nous désirons limiter cette étude au problème général des hypothyroïdies infantiles sporadiques, éliminant ainsi les « causes accidentelles » de myxœdème infantile et le crétinisme endémique.

Nous entendons par « causes accidentelles » :

les hypothyroïdies post-traumatiques, post-opératoires ou post-radiothérapiques ;

les hypothyroïdies du nouveau-né secondaires à l'ingestion par la mère d'iode, d'antithyroïdiens de synthèse, ou à l'administration à celle-ci d'iode radio-actif dans un but diagnostique ou thérapeutique ;

les hypothyroïdies de même origine, lorsque l'absorption médicamenteuse ou toxique a eu lieu après la naissance.

Toutes ces variétés rassemblent des cas peu nombreux et n'interviennent qu'à titre exceptionnel dans l'étiologie des hypothyroïdies infantiles.

L'élimination du crétinisme endémique mérite quelques discussions :

cette affection, que nous ne rencontrons plus dans notre région, a cependant sévi avec une certaine acuité en Lorraine à la fin du siècle dernier (8 - 14 - 70 - 126 - 142 - 164 - 168 - 186) ;

son étiologie, bien que dominée par le problème de la carence iodée, reste encore mystérieuse sur bien des points ; il n'est pas interdit de penser que les acquisitions récentes

concernant les troubles biochimiques rencontrés dans le crétinisme ou le goitre endémique (24) facilitent l'interprétation de ceux qui sont observés dans certains myxœdèmes sporadiques ;

l'analogie clinique du crétinisme endémique compliqué de surdmutité avec certains goitres sporadiques associés à la même infirmité (syndrome de Pendred) est curieuse et demeure inexpliquée.

Sans nier le rôle majeur de la carence iodée, et sans attribuer un rôle exclusif aux facteurs génétiques (83), les conceptions étiopathogéniques modernes émises par les auteurs italiens et suisses (59 - 61 - 154) défendent davantage la thèse de la « constitution anormale », avec trouble thyroïdien facultatif, que celle d'une simple « variété particulière d'hypothyroïse » (245).

Quoi qu'il en soit de ces théories, la question qui nous préoccupait était de savoir si, parmi les cas d'hypothyroïdie que nous nous proposons d'étudier, ne se trouvaient pas quelques sujets atteints de crétinisme endémique, tel qu'il a été décrit en Lorraine jusqu'au début de ce siècle.

Plusieurs arguments nous permettent d'y répondre négativement.

Le crétinisme endémique a disparu de Lorraine depuis plus de 50 ans ; il était déjà en régression fort nette au début du siècle (142).

Le tableau clinique du crétinisme « de Rosières* » est très différent de celui que nous observons chez nos hypothyroïdiens. Hormis les « myxœdémateux frustes » qui peuvent d'ailleurs correspondre à des cas de crétinisme sporadique, ces malades semblent appartenir à une entité nosologique qui nous est tout à fait inhabituelle et dans laquelle l'altération thyroïdienne est au second plan, masquée par l'importance de l'encéphalopathie.

* Du nom de la localité proche de Nancy qui constituait un foyer de crétinisme endémique, comme les agglomérations d'Amance, Laxou, Moyenvic, Vic, Marsal et Dieuze (186). Il faut en rapprocher d'autres foyers situés dans les Vosges gréseuses : Sainte-Marie-aux-Mines et les vallées voisines.

Un troisième argument est d'ordre géographique : nous n'avons pas observé de « foyers d'endémie » ; si certains villages peuvent fournir plusieurs myxœdémateux, il s'agit de membres d'une même famille, issus d' « isolats » propices à l'extériorisation d'une anomalie génétique récessive.

Enfin, la surdimutité a été observée dans une seule de nos observations.

Ces considérations nous amènent à penser que notre expérience, en matière d'hypothyroïdie, est bien limitée aux cas sporadiques.

II — L'ETIOLOGIE

DES HYPOTHYROIDIES INFANTILES DES ORIGINES A LA DEUXIEME GUERRE MONDIALE

En 1874, en Grande-Bretagne, le terme de myxœdème a été créé pour désigner une affection de l'adulte (116-199). L'hypothyroïdie infantile fut isolée antérieurement, puisqu'elle est décrite depuis 1850 sous le nom de crétinisme sporadique (66). D'emblée sont entrevus ses rapports avec une altération thyroïdienne, mais celle-ci ne semble pas se résumer en une absence de glande, puisque le crétinisme endémique réalise un tableau clinique voisin et comporte souvent un goître volumineux.

Les relations thyroïde-myxœdème se précisent grâce aux chirurgiens et aux physiologistes. Les premiers rapportent des observations de myxœdèmes post-opératoires (145 - 153 - 220). Les seconds pratiquent des thyroïdectomies expérimentales, totales ou partielles, tantôt chez l'animal adulte (231), tantôt chez l'animal nouveau-né (134). Au terme de ces travaux, il apparaît clairement que la thyroïdectomie détermine le myxœdème, et que la glande thyroïde, n'ayant pas de conduit excréteur, doit nécessairement exercer son action en modifiant la composition du sang qui la traverse.

En dépit de l'exemple contradictoire du crétinisme goitreux, les rapports unissant le myxœdème infantile et l'absence de glande thyroïde finissent de se préciser. Ainsi naît le dogme de l'athyroïdie de BOURNEVILLE (37 - 38 - 39): l'« idiotie myxœdémateuse », que nous appelons

maintenant le myxœdème infantile, est due soit à l'absence congénitale du corps thyroïde, soit, quand les signes en sont retardés, à des « lésions pathologiques de cette glande pendant les premières années de la vie ». Cette conception ne tarde pas à devenir unanime (23 - 105 - 251); elle sert de base aux premières classifications étiologiques (39 - 157).

Celle de PINELES (207), qui va satisfaire longtemps les esprits, à l'étranger comme en France, distingue:

la thyroéoplasie entraînant un myxœdème précoce,
le « myxœdème infantile » dû à des lésions acquises
de la glande thyroïde,
le crétinisme endémique.

Le dogme de l'athyroïdie implique un corollaire: les lésions acquises de la glande thyroïde expliquent le myxœdème d'apparition retardée. Ces lésions acquises sont rarement attribuées à des « suppurations thyroïdiennes » (221). Plus souvent, s'appuyant sur les travaux de ROGER et GARNIER (226 - 227 - 228), dont le retentissement fut grand à la fin du siècle dernier, beaucoup d'auteurs pensent encore aujourd'hui qu'une thyroïdite chronique survenant au cours de la tuberculose (128 - 217), de la syphilis (128), du rhumatisme chronique (2), de la toxoplasmose (1 - 9) peut être une cause d'hypothyroïdie tardive. Les observations les plus nombreuses concernent cependant les atteintes thyroïdiennes au cours des maladies infectieuses aiguës: rougeole (2 - 30 - 56 - 94 - 174), scarlatine (202), diphtérie (3), coqueluche (172), paludisme (132).

Comment concevoir cependant que chaque fois qu'une autopsie est pratiquée, c'est l'absence complète de thyroïde en situation normale qui est constatée? Il faut admettre que la maladie a tout détruit, thyroïde et vaisseaux, en respectant les parathyroïdes.

Pourtant en Allemagne, une littérature abondante est consacrée au même problème et permet d'entrevoir clai-

rement le mécanisme de la plupart des hypothyroïdies infantiles. Ces travaux des anatomo-pathologistes allemands et suisses du début du siècle restent méconnus en France comme dans les pays anglo-saxons.

Ainsi jusqu'en 1940 et au delà, en dépit de quelques constatations isolées d'ectopies thyroïdiennes (140 - 141 - 166), les traités de médecine (257 - 258), les ouvrages d'endocrinologie (203) et de pédiatrie envisagent-ils toujours une triple cause au myxœdème infantile : myxœdème endémique ou crétinisme, myxœdème congénital ou athyroïdie, et myxœdème par lésions destructrices de la glande d'origine toxique ou infectieuse.

III — EVOLUTION DES IDEES DEPUIS LA DEUXIEME GUERRE MONDIALE

Les conceptions étiologiques se sont modifiées dès l'avènement des radioisotopes, qui ont permis d'approfondir notre connaissance du métabolisme iodé chez les enfants myxœdémateux.

Deux étapes successives doivent dès lors être distinguées dans l'évolution des idées concernant l'étiologie du myxœdème infantile. Elles sont liées, chacune, à l'apport de nouvelles techniques d'investigation.

La première étape, basée sur l'étude du métabolisme iodé proprement dit, correspond à l'apparition de catégories étiologiques supplémentaires, qui élargissent l'éventail des causes des hypothyroïdies infantiles.

La seconde étape, basée sur le repérage *in vivo* du tissu fixant, est une étape de remembrement et de répartition statistique de ces différentes causes.

A — Première étape : la classification de Wilkins (1957).

Entre 1940 et 1957, deux catégories nouvelles d'hypothyroïdie infantile ont acquis droit de cité :

les anomalies de l'hormonogénèse, par incapacité de conversion de l'iode inorganique en thyroxine ;

les hypothyroïdies secondaires à un défaut de stimulation hypophysaire.

1° LES ANOMALIES DE L'HORMONOGENÈSE

Parmi elles, un groupe semble avoir acquis une certaine autonomie: celui des anomalies congénitales de l'hormono-synthèse thyroïdienne, dont le meilleur caractère distinctif est la transmission héréditaire en récessivité. Il a fait l'objet du rapport détaillé de JOSEPH, CANLORBE et JOB (144) au Congrès des Pédiatres de Langue Française de 1961.

Rappelons que chacune de ces anomalies correspond à l'arrêt de la fabrication hormonale à l'une des étapes connues de la thyroxinogenèse.

Le type I (109 - 240 - 241 - 243) traduit un trouble de l'organification des iodures, facilement décelé par l'épreuve au perchlorate ou au thiocyanate de potassium. Il n'a pas été prouvé de façon formelle que cette anomalie soit due à la déficience d'une peroxydase thyroïdienne.

Le type II (54 - 62 - 117 - 178 - 188 - 209 - 244) provient d'un défaut de désiodation des iodotyrosines par la déshalogénase thyroïdienne. Il en résulte un véritable diabète iodé.

Les types III et IV (62 - 68 - 71 - 72 - 79 - 161 - 162 - 180 - 188 - 193 - 209 - 242 - 204 - 250), représentés par l'anomalie de « couplage » ou de « condensation » des iodotyrosines, et par l'anomalie de « libération » des iodothyronines, sont de pathogénie moins claire. Dans les deux cas, aucune anomalie enzymatique n'a pu être démontrée, qu'il s'agisse de la défaillance d'une « enzyme couplante » ou d'une protéase thyroïdienne.

Une dernière anomalie demande encore confirmation: défaut de captation des iodures se traduisant par un myxœdème avec goitre et fixation basse (47).

2° LES HYPOTHYROÏDIES SECONDAIRES

A UN DÉFAUT DE STIMULATION HYPOPHYSIAIRE

Le diagnostic de cette variété d'hypothyroïdie infantile est basé sur les résultats de l'épreuve de stimulation de la

glande par la thyroostimuline, codifiée par QUERIDO et STANBURY (215).

Dans le myxœdème primitif, l'élévation de la captation thyroïdienne des iodures après stimulation ne dépasse pas 20 % de la fixation initiale (76). Au contraire, dans le myxœdème d'origine hypophysaire, l'élévation de la captation est considérable, pouvant atteindre 250 % de cette fixation.

Chez l'enfant, le « myxœdème hypophysaire » est exceptionnellement pur et mal individualisé.

Deux ordres de faits paraissent répondre à cette dénomination :

a) des hypothyroïdies s'intégrant dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire généralisée ;

b) une éventuelle hypothyroïdie par déficit isolé en thyroostimuline.

Ainsi, WILKINS (275) peut-il, en 1957, dénombrer cinq catégories étiologiques d'hypothyroïdies infantiles congénitales ou acquises :

1 — absence congénitale ou insuffisance de développement de la glande thyroïde. Cette catégorie correspond à la plupart des cas de « crétinisme sporadique » ;

2 — anomalie congénitale de l'hormonogénèse. Dans cette variété, la glande serait d'abord de taille normale, mais deviendrait ultérieurement goitreuse ;

3 — crétinisme endémique, dont le facteur principal est la carence iodée ;

4 — hypothyroïdie secondaire à un déficit de stimulation hypophysaire ;

5 — hypothyroïdie par lésion acquise de la glande thyroïde déterminée par un processus infectieux ou dégénératif.

B -- Deuxième étape : l'explication proposée par les auteurs nancéiens.

1° LA DYSGÉNÉSIE THYROÏDIENNE

L'étude topographique du tissu thyroïdien n'a été entreprise chez les enfants myxoédémateux que depuis une dizaine d'années (137 - 176).

C'est le mérite de l'Ecole pédiatrique de Nancy d'avoir insisté dans plusieurs publications (150 - 151 - 192 - 194 - 195), et dans un rapport au 18^e Congrès des Pédiatres de Langue Française en 1961 (196) sur la fréquence considérable de la « dystopie thyroïdienne » dans le cadre des hypothyroïdies infantiles. Grâce à la méthode de cartographie thyroïdienne mise au point au Laboratoire de Physique de la Faculté de Médecine de Nancy (147 - 148 - 175) et utilisant un compteur directionnel permettant le repérage précis du tissu fixant, ces auteurs identifient la présence de tissu thyroïdien ectopique fixant l'iode chez 46 de leurs 74 malades, soit dans 62 % des cas.

Cette étude, poursuivie dans la thèse de BERTHIER (29) et reprise à l'occasion de ce travail, porte actuellement sur 131 cas d'hypothyroïdies infantiles. La méthode cartographique a été abandonnée en raison de son manque de commodité. Quand l'activité est insuffisante pour obtenir une scintigraphie, ce qui s'observe dans les 2/3 des cas de « dystopie », on effectue une recherche directionnelle centimètre par centimètre sur l'axe sagittal-médian, en utilisant une collimation cylindrique fine de 1 cm de diamètre et de 9 cm de hauteur, qui est placée le plus près possible du plan cutané. Une scintigraphie correctement centrée peut alors être réalisée. Le pourcentage des thyroïdes ectopiques diagnostiquées est maintenant passé, grâce à cette méthode, à 68 % de l'ensemble du groupe étudié.

Ces résultats ont conduit les auteurs à proposer une explication originale des hypothyroïdies infantiles. Réunissant les absences de tissu fixant (7 % des cas) et les ectopies thyroïdiennes (68 %) dans le même groupe étiologique, celui de la « dysgénésie thyroïdienne », ils montrent

que les 3/4 des myxœdèmes infantiles relèvent d'un trouble de la migration de l'ébauche tantôt complet (dysgénésie majeure), tantôt incomplet (dysgénésie mineure). La dysgénésie mineure, avec ectopie thyroïdienne expliquerait un grand nombre de prétendues hypothyroïdies acquises de l'enfant.

Les arguments ne manquent pas à l'appui de cette conception; ils sont doubles, anatomiques et radioisotopiques.

a) Les argument anatomiques doivent être recherchés dans la littérature médicale allemande et suisse du début du siècle (15 - 48 - 84 - 92 - 93 - 96 - 120 - 123 - 146 - 205 - 232 - 234 - 254 - 284). L'abondante moisson d'examen effectués par les anatomo-pathologistes allemands leur a permis d'établir très tôt une théorie dysgénétique du myxœdème infantile: l'aplasie totale du tissu thyroïdien est exceptionnelle; c'est la migration défectueuse de l'ébauche thyroïdienne, avec présence de tissu thyroïdien ectopique, qui représente la majorité des cas d'atteinte malformative de la glande (216 - 273 - 274).

b) Les arguments radioisotopiques sont représentés par les résultats des travaux concernant l'exploration topographique du tissu thyroïdien par l'iode radioactif. Encore faut-il que ces travaux concernent un groupe de malades suffisant pour avoir une valeur statistique et que le souci dominant soit, effectivement, celui du repérage du tissu thyroïdien par la recherche directionnelle. Un certain nombre d'auteurs se contentent en effet de pratiquer une exploration fonctionnelle globale et en déduisent, lorsque la fixation au premier jour leur semble trop faible, qu'il existe une athyroïdie, sans qu'il y ait eu à proprement parler de repérage topographique de la glande.

Nous pensons que c'est parce que ces conditions ne sont pas toujours remplies, qu'à de rares exceptions près (45), le pourcentage d'ectopies des autres statistiques reste inférieur à celui des travaux nancéiens (10 - 11 - 12 - 13 - 41 - 82).

2° NÉCESSITÉ
D'UNE CLASSIFICATION NOUVELLE

L'importance de la dysgénésie thyroïdienne n'apparaît pas dans la classification étiologique de WILKINS (275). Les cas qui en relèvent sont rangés sous d'autres rubriques : myxœdème congénital par athyréose, hypothyroïdies acquises. Cette dissémination n'est pas satisfaisante : il est anormal, dans une classification étiologique, de subordonner la cause d'une maladie à ses aspects cliniques.

Une nouvelle classification doit être proposée, basée sur l'anatomie cette fois, divisant les hypothyroïdies infantiles en deux pièces d'inégale valeur.

La plus importante est la « dysgénésie thyroïdienne » qui résulte d'un défaut de migration de l'ébauche et qui comprend deux variétés, l'une majeure, l'autre mineure, dont la distinction offre un intérêt clinique (29) et pronostique (29 - 103 - 197). Elle explique 75 % des hypothyroïdies infantiles.

Dysgénésie thyroïdienne (défaut embryologique de migration de l'ébauche). = 75 %	Absence de tissu fixant (dysgénésie majeure) : 7 %
	Ectopie thyroïdienne (linguale, sus-hyoïdienne ou sous-hyoïdienne) : 68 %
Hypothyroïdies avec glande en place = 25 %	

Classification proposée des variétés étiologiques d'hypothyroïdies infantiles (établie sur 131 cas).

25 % des myxœdèmes infantiles correspondent donc aux « hypothyroïdies avec glande en place ». Sur le plan anatomique, la glande peut être petite, volumineuse ou de dimensions normales. Contrairement aux hypothyroïdies par dysgénésie, dont l'explication univoque est un défaut de migration embryologique de la glande, elles se caractérisent par leur grande hétérogénéité sur le plan étiologique.

Notre connaissance de ces affections, bien que fort incomplète, s'est enrichie au cours des dernières années grâce à la multiplicité de nos méthodes d'investigation.

IV — LES HYPOTHYROIDIES AVEC GLANDE EN PLACE

A — Données histologiques, histophysiologiques et biochimiques.

Un chemin considérable a été parcouru dans la connaissance de la glande thyroïde depuis le temps où l'on pensait qu'elle servait à lubrifier les cordes vocales.

Le corps thyroïde humain contient probablement deux glandes endocrines: la glande folliculaire sécrétant la L-thyroxine et la L-triiodothyronine et la glande interfolliculaire sécrétant la calcitonine.

I. — LE FOLLICULE THYROÏDIEN

a) *L'épithélium folliculaire.*

1. — *Morphologie et cytologie.*

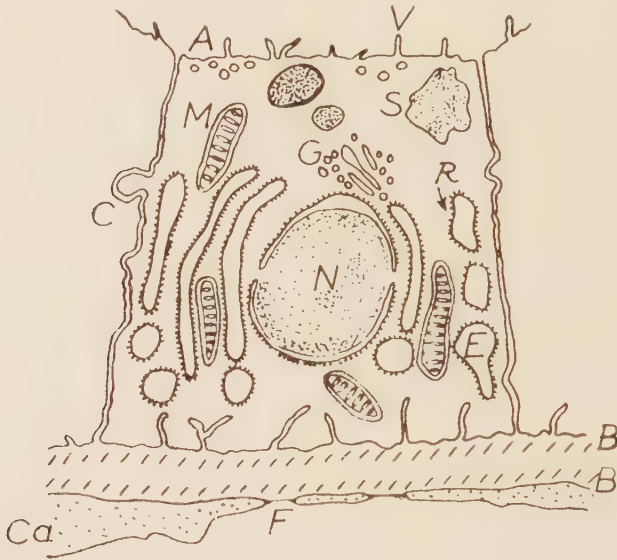
Le follicule thyroïdien a l'aspect d'un sphéroïde de 300 à 500 μ de diamètre. Les follicules centraux sont un peu plus petits que les follicules périphériques, et les études à l'¹³¹I montrent que le renouvellement des hormones thyroïdiennes y est plus rapide. Le follicule est constitué par un « mur folliculaire », représenté par une rangée de cellules enfermant une masse liquidienne coagulant spontanément ou à la chaleur (171). Ce liquide visqueux est appelé colloïde.

Vu au microscope optique, le cytoplasme des cellules thyroïdiennes paraît homogène. Il ne contient que rarement quelques gouttelettes dont les propriétés tinctoriales rappellent celles de la colloïde. L'appareil de Golgi se reconnaît à son aspect en réseau et à sa situation dans la région nucléaire. Les mitochondries sont des baguettes sinueuses disséminées dans tout le cytoplasme. A l'état normal, celui-ci est modérément basophile, ce qui traduit sa relative pauvreté en acide ribonucléique (ARN) nécessaire à la synthèse de la colloïde. Sous l'influence de la thyroïdostimuline hypophysaire, l'aspect de la cellule change: elle s'allonge en hauteur, les gouttelettes de colloïde deviennent plus nombreuses, les mitochondries augmentent en nombre et en longueur et, si la stimulation continue, elles finissent par se fragmenter (63). Ces modifications ont été utilisées par de nombreux auteurs comme un test biologique d'exploration de l'activité thyroïdostimulinique.

La structure fine de la cellule thyroïdienne a été étudiée au microscope électronique.

L'ergastoplasme, que les auteurs anglo-saxons confondent parfois avec l'appareil de Golgi (276), en représente la structure la plus originale. C'est un système de « doubles membranes » bordées sur leur face externe d'organites osmophiles de taille uniforme — environ 130 Å — et limitant par leur face interne une cavité « citerne », contenant une substance finement grenue. Les membranes ergastoplasmiques constituent une différenciation d'un système beaucoup plus vaste, le « réticulum endoplasmique », dont un autre aspect est représenté par l'appareil de Golgi (121); mais alors que les vacuoles golgiennes sont agranulaires, c'est l'association « membranes de réticulum endoplasmique » et « ribosomes » qui caractérise l'ergastoplasme. On admet que la « fraction microsomiale » des biochimistes correspond à de l'ergastoplasme fragmenté. Des subfractions « ribosomes » et « de membranes » peuvent être différenciées. La première est constituée d'ARN et de protéines, la seconde de phospholipides.

L'appareil de Golgi, représenté par des vacuoles, des saccules aplatis et des microvésicules, a été reconnu et étudié dans la cellule thyroïdienne (75). Ses rapports avec l'ergastoplasme sont encore mal établis. Pour certains, les



*Schéma d'une cellule thyroïdienne vue au microscope électronique
(d'après EKHOLM et SJOSTRAND).*

- A = Surface apicale de la cellule.
- E = Ergastoplasme.
- S = Gouttelettes sécrétoires.
- V = Microvillosités.
- R = Ribosomes.
- M = Mitochondries
- Ca = Cellule capillaire.
- N = Noyau.
- F = Fenêtre de la membrane basale du capillaire.
- G = Appareil de Golgi.
- C = Membrane cellulaire.
- B = Membrane basale.

citernes ergastoplasmiques s'ouvriraient à plein canal dans les cavités golgiennes. Pour d'autres, un bourgeonnement microvésiculaire au niveau des parois ergastoplasmiques aboutirait à un flux de vésicules transportant le produit élaboré vers les cavités golgiennes (131).

Les mitochondries ont une double membrane limitante; la limitante interne s'invagine pour former des « crêtes intérieures ». La largeur de l'organite qui revêt la forme d'un filament sinueux est d'environ $0,2\ \mu$.

On trouve également, dans la cellule thyroïdienne, des « gouttelettes sécrétoires » et autres inclusions. Les gouttelettes sécrétoires sont sphériques, d'un diamètre de plusieurs microns, plus nombreuses à la partie apicale de la cellule. Quelques-unes sont situées dans la région nucléaire, près de l'appareil de Golgi. Les autres inclusions sont de petites particules d'un diamètre souvent inférieur à $75\ \text{\AA}$, qui peuvent représenter soit des molécules de peroxydase, soit des agrégats de particules à forte densité électronique: iode ou fer. D'autres particules en forme de gouttelettes ont été décrites: leur signification est mystérieuse (276).

La surface apicale de la cellule est hérissée de microvillosités dont la longueur est de $0,35\ \mu$ et dont le diamètre n'excède pas $0,07\ \mu$. Elles sont recouvertes d'une membrane large de $80\ \text{\AA}$ environ, divisée en trois couches d'égale épaisseur. Les organites cytoplasmiques sont particuliers dans la région apicale. Ce sont des fibrilles qui semblent se prolonger dans l'axe des villosités, des granules et des vésicules dont un certain nombre paraît s'ouvrir à la surface apicale. Après injection de thyroïdostimuline, la surface apicale devient plus convexe et les microvillosités diminuent de nombre. Au même moment, les cellules épithéliales émettent des pseudopodes grands et bulbeux dans la colloïde folliculaire. On suppose que cette pinocytose représente le temps initial du processus conduisant finalement à l'hydrolyse de la thyroglobuline et à l'excrétion de l'hormone thyroïdienne.

Les membranes latérales sont séparées par un espace d'environ $100\ \text{\AA}$ sauf à l'apex. La membrane basale a une épaisseur de $400\ \text{\AA}$. Contre elle est appliquée la membrane basale des capillaires dont l'épaisseur est la même, mais qui est percée de larges fenêtres d'environ $600\ \text{\AA}$ de diamètre. Elles sont peut-être fermées par un très fin diaphragme.

2. — *Histophysiologie.*

Le rôle de l'épithélium folliculaire dans la biosynthèse hormonale est encore mal connu. Il est probable que l'ergastoplasme intervient au stade initial de synthèse protéique. Les ribosomes, véritables « bancs de montage », élaborent des chaînes polypeptidiques conformément aux informations reçues du gène intéressé, par l'intermédiaire d'un ARN « messenger » (264). YOUNG et coll. (283), après injection de leucine tritiée, voient effectivement apparaître la radioactivité d'abord dans les parois, puis dans le contenu des citernes ergastoplasmiques des cellules folliculaires. Ensuite, les protéines marquées s'accumulent dans l'appareil de Golgi où elles se conjugueraient à des polysaccharides. Les glycoprotéines ainsi constituées migrent vers l'apex des cellules, et l'iodation n'intervient que dans la colloïde.

Cette synthèse protéique aboutit donc à la fabrication de la thyroglobuline ainsi que de substrats et d'enzymes nécessaires à la biosynthèse hormonale.

Les cellules folliculaires sont également intéressées dans d'autres mécanismes :

elles interviennent vraisemblablement dans le transport de l'iodure vers la colloïde ;

l'excrétion dans le courant sanguin du produit élaboré serait intimement liée au phénomène de pinocytose. Les enzymes des lysozomes hydrolyseraient la thyroglobuline ainsi extraite de la lumière folliculaire (219).

b) *La colloïde.*

Liquide clair, homogène à l'état frais, qui apparaît acidophile avec les colorants très acides (Masson; Azan) et, au contraire, fortement basophile avec le Mallory (éosine-méthylène), la colloïde est constituée, en majeure partie, de thyroglobuline. Elle contient également d'autres substances : une iodoprotéine plus soluble, une ribonucléoprotéine et une substance à activité protéasique.

La thyroglobuline (TG) est une énorme iodoprotéine soluble qui a rapidement été caractérisée comme une globuline (22 - 42 - 139 - 201).

1 — Préparation - homogénéité.

L'étude de la TG se complique d'un problème majeur : celui de la pureté plus ou moins grande des préparations obtenues : différentes techniques de préparation basées sur le fractionnement de l'extrait salin par des solutions de sels neutres, ont été successivement utilisées (201 - 127 - 44). Un procédé d'ultracentrifugation différentielle qui fournit d'assez grandes quantités de TG hautement purifiée a été décrit par EDELHOCH et RALL (88 - 218). L'avantage de cette technique est qu'aucun sel ou réactif n'est ajouté à la solution à aucun moment de la préparation.

Les thyroglobulines d'espèces différentes ont un poids moléculaire voisin mais se distinguent, en particulier, par leur propriété antigénique. DERRIEN, MICHEL et ROCHE ont remarqué que, dans une même espèce, les courbes de solubilité de la protéine dans une solution de sels neutres sont en réalité constituées par des segments de courbe, délimités par des points d'inflexion, ce qui traduit l'existence de plusieurs fractions de solubilité différente (80). De même, l'hétérogénéité d'une TG hautement purifiée a été constatée en chromatographie sur gel d'amidon ou sur colonne de cellulose. Ces faits peuvent être interprétés de deux façons : certains auteurs pensent que, dans certaines conditions de pH et de milieu ionique, les molécules de TG ont tendance à s'agglomérer ou à se dissocier en multiples ou en sous-multiples de l'unité de base (80 - 183). D'autres émettent l'hypothèse d'un mélange d'un très grand nombre d'espèces moléculaires différant par la proportion relative des différents aminoacides (90).

2 — Propriétés physico-chimiques.

Le poids moléculaire de la TG, déterminé par sédimentation, diffusion et diffraction est de 650 à 670 000 (81 - 184). Son point isoélectrique est à pH 4,5.

3 — *Structure.*

Cette glycoprotéine est environ neuf fois plus longue que large. M. J. SPIRO (citée par MEANS: 183) pense qu'elle est constituée de 4 chaînes peptidiques, dont les acides aminés terminaux varient suivant les espèces. D'après ROBBINS et RALL (222), chaque molécule de TG posséderait environ 110 radicaux tyrosyl. Comme chaque molécule contient en moyenne 0,5 % d'iode (l'iode représente, suivant le régime, 0,1 à 0,9 % du poids moléculaire total), cela équivaut à 26 atomes d'iode, qui n'occupent ainsi qu'une petite partie des radicaux tyrosyl. Toujours selon ces auteurs, chaque molécule ne porte pas plus d'un radical thyroxine, et la triiodothyronine n'est pas présente dans toutes les molécules. Le nombre des radicaux MIT, DIT, T₃ et T₄ portés par le TG varie suivant l'importance de l'apport iodé. Quand celui-ci diminue, le rapport MIT/DIT s'élève, ainsi que le rapport T₃/T₄.

4 — *Iodation de la thyroglobuline.*

L'iodation des radicaux tyrosyl a été étudiée par des procédés physiques (64), ou chimiques (224). Les résultats de ces différentes méthodes sont voisins (89). Le comportement de la tyrosine et de la monoiodotyrosine est tout à fait différent suivant que la TG est iodurée dans une solution d'urée à 8 M ou dans l'eau (89). Par contre, la digestion de la TG par des enzymes protéolytiques avant son iodation dans l'eau élimine la synthèse de la thyroxine, mais n'a que peu d'effet sur la formation des iodotyrosines.

5 — *Nature des composés iodés.*

Trois variétés de corps iodés ont été identifiés dans la molécule de TG, par chromatographie après hydrolyse (184). Ce sont les dérivés iodés de la L-tyrosine, de la L-thyronine et de la L-histidine. La teneur de la molécule en ces différents amino-acides n'a pas de signification absolue. Elle dépend de la préparation étudiée et, aussi, de la teneur en iode total de la protéine qui peut varier avec

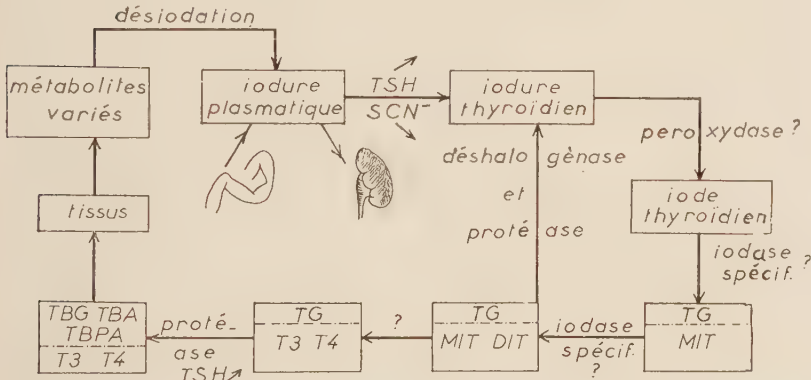
le régime alimentaire. C'est la 3: 5-DIT qui est le composé le plus abondant: il renferme 50 à 60 % de l'iode total, la 3-MIT 10 à 15 %, la thyroxine environ 20 %. Le reste est contenu dans la 3: 5: 3'-triiodothyronine (T₃), la 3: 3'-diiodothyronine (T₂), la 3: 3': 5'-triiodothyronine (T₃) et la monoiodohistidine.

On trouve également quelques taches correspondant à des peptides iodés qui, après hydrolyse, libèrent des iodotyrosines et des iodothyronines.

6 — Mécanisme de la thyroxinogenèse.

C'est au sein même de la thyroglobuline que s'effectue la thyroxinogenèse proprement dite. Les différentes étapes en sont de mieux en mieux connues.

Schéma de la biosynthèse hormonale



a) Organification de l'iode, peut-être activé par une cytochrome-oxydase ou une peroxydase (56 - 213), peut-être aussi par un système de transport d'électrons particulier (279). L'iodation de la MIT donnant naissance à une molécule de DIT pourrait se faire sous l'action d'une iodase spécifique (74).

b) « Condensation » d'un radical tyrosyl monoiodé et d'un radical diiodé, ou de deux radicaux diiodés, aboutis-

sant à la T₃ ou à la T₄ (213). Cette condensation paraît n'être possible qu'en raison d'un arrangement spatial particulier de la TG (190).

c) Dégradation des iodotyrosines, désiodées par une déshalogénase spécifique (225 - 255).

d) Libération hormonale sous l'action d'un ferment du genre catheptase (7 - 78 - 158 - 170 - 181 - 223 - 269).

Iodoprotéines thyroïdiennes différentes de la thyroglobuline.

4 % de l'iode total thyroïdien (218) est lié, dans la glande humaine, à une iodoprotéine plus soluble que la thyroglobuline ou thyralbumine (233). Ce pourcentage s'élève à 30 % chez les rats traités par antithyroïdiens de synthèse (220). Le poids moléculaire et la mobilité électrophorétique de cette protéine sont voisins de ceux de la sérumalbumine.

Les iodoprotéines insolubles ou corpusculaires (133 - 236) ne sont pas contenues dans la colloïde mais sont associées au noyau cellulaire. Elles semblent d'origine différente de la thyroglobuline.

II. — LA GLANDE INTERFOLLICULAIRE

Les histologistes connaissent depuis longtemps les îlots épithéliaux interfolliculaires, dont la signification a été discutée. Selon l'opinion la plus répandue, ils correspondent à des follicules coupés tangentiellement.

Les résultats de travaux récents (16 - 98) doivent modifier cette conception : chez les animaux d'expérimentation, ces îlots épithéliaux sont constitués de cellules riches en mitochondries, différentes de celles de l'épithélium folliculaire ; ils sécrètent une hormone : la calcitonine, peptide de faible poids moléculaire, qui mobilise le calcium osseux, provoque une hypocalcémie et une hypercalciurie. Le fonc-

tionnement et le développement de la glande interfolliculaire dépendent de la teneur en calcium du sang qui traverse la glande.

Le défaut de sécrétion de calcitonine pourrait être à l'origine de l'ostéopétrose observée chez certains hypothyroïdiens.

Auteur	Année	Moyen de détection	N ^{bre} de cas	DYSGENESIE		GLANDE EN PLACE	
				"Athyroïdie"	Ectopie	Hypothyroïdie primitive	Hypothyroïdie secondaire
BEACH (F.)	1896	Palpation	89	71 !		18 cas 11 = glande simple perçue 7 = glande hypertrophiée	
HORST (W.) et VON HARNACK (G.A.)	1953	I 131	18	7 = 38 %	2 = 12 %	8 = 44 % 6 fix. faible 2 fix. élevées	1 = 6 % (hypophys.)
SILVERMAN (S.H.) et WILKINS (L.)	1953	I 131	20	9 = 45 %	9 = 45 % 4 hypothy. congénitales 5 hypothy. acquises		2 = 10 %
BERNHHEIM (M.) et BERGER (H.)	1954	I 131	13	7 = 53,8 %	4 = 30,7 % (fix. modérée) 2 = 15,3 % (fix. très élevée)		
HUBBLE (D.)	1956	I 131		+	+	+	+
CHAPTAL (J.) et coll.	1956	I 131	16		9 = 56 %	hypo. ou plésie hyper	Antithyr. ou défaut d'iode
ANDERSEN (H.J.)	1959	I 131	56		14 = 25 %		7 = 44 % (d'origine encéphalopathique)
CELVICO (J.M.) et coll.	1959	I 131	15		15 = 100 %		
CARR (L.A.) et coll.	1961	I 131	56 (choisis)	38 = 68 %	18 = 32 % dont 7 anomalies d'organification		
DESCOEX (A.) et coll.	1961	I 132	28	12 = 43 %	8 = 28 %	8 = 29 %	
FRANK (M.)	1962	I 131	35	17 = 49 %	16 = 46 %	9 = 27 %	
BATTEE (J.)	1964	I 131	90	sur 90 cas 9 = 21,1 %	sur 90 cas 42 = 46,6 %	sur 147 cas 17 = 11,5 %	sur 147 cas 12 = 8,2 %

Fréquence comparée de différentes variétés d'hypothyroïdie infantile.

B — Les différents mécanismes d'hypothyroïdie avec glande en place.

Ils sont au nombre de six, à savoir :

- les insuffisances volumétriques de la glande thyroïde,
- les hypothyroïdies secondaires,
- les hypothyroïdies d'origine immunologique,
- les anomalies de transport,

les troubles de l'utilisation périphérique des hormones,
les anomalies de l'hormonogénèse.

1° LES INSUFFISANCES VOLUMÉTRIQUES DE LA GLANDE THYROÏDE

Le faible volume de la glande thyroïde peut s'expliquer de deux façons :

a) un trouble de son développement, aboutissant à l'hypoplasie ;

b) l'atrophie progressive d'une glande antérieurement normale.

a) *Hypoplasie glandulaire.*

Nous avons vu que la majorité des hypothyroïdies infantiles sont provoquées par une dysgénésie glandulaire, qui s'accompagne, le plus souvent, d'un trouble de la migration de l'ébauche. L'hypoplasie glandulaire sans trouble de la migration est mal connue. Quelques observations en ont été rapportées (GRUBER; RUSSOW; MARCHAND; cités par WEGELIN - 268). Dans l'une de ces observations, l'hypoplasie thyroïdienne est associée à d'autres malformations : microstomie, hypoplasie thymique.

L'hypoplasie partielle est fréquente, mais rarement suffisante pour expliquer une hypothyroïdie. L'absence de l'isthme ou l'absence d'un lobe sont signalées par de nombreux auteurs. Très souvent, ces malformations s'associent à la persistance de restes glandulaires le long du tractus thyroïdienne. ROHDE (cité par WEGELIN - 268) signale, chez deux frères, une hypoplasie du lobe gauche, qui n'est irrigué que par la seule artère thyroïdienne supérieure. Dans les deux cas, le lobe droit était hypertrophié.

b) *Atrophie glandulaire.*

Plusieurs causes peuvent être invoquées à l'origine de l'atrophie progressive du corps thyroïde :

1 — *Atrophie secondaire à un processus toxique, infectieux ou inflammatoire.*

Les prétendues observations de thyroïdites infectieuses aiguës ou chroniques reposent sur des bases anatomo-pathologiques insuffisantes. Selon toute vraisemblance, c'est à l'occasion d'une maladie infectieuse, souvent bénigne, qu'est démasquée une hypothyroïdie antérieurement latente, dont la cause est une dysgénésie thyroïdienne avec ectopie.

La responsabilité des thyroïdites non infectieuses dans la genèse des hypothyroïdies acquises a été également soulevée. Si la maladie de Riedel n'a jamais été incriminée chez l'enfant, la thyroïdite subaiguë de De Quervain pourrait être à l'origine d'une observation au moins de myxœdème infantile (SHIELDS, cité par NEIMANN - 196). Les rapports éventuels de la thyroïdite d'Hashimoto avec les hypothyroïdies de l'enfant méritent d'être envisagés sous l'angle particulier de l'immunopathologie thyroïdienne.

2 — *Atteinte glandulaire secondaire à un mécanisme immunologique (160 - 277).*

Bien que l'atrophie glandulaire ne soit pas le propre de la thyroïde d'Hashimoto, un certain degré d'involution et de rétraction de la glande peut se concevoir à la longue dans les hypothyroïdies d'origine immunologique.

3 — *Atrophie secondaire à un défaut de stimulation hypophysaire.*

Des deux facteurs thyroïdestimuliniques pressentis par GREER (113 - 114), l'un est un facteur de croissance, dépendant du bon fonctionnement du couple hypothalamo-hypophysaire, l'autre un facteur métabolique dépendant de l'hypothalamus. Le volume de la glande thyroïde — indépendamment de sa fonction — étant liée au premier de ces facteurs, on peut concevoir, d'un point de vue théorique,

que l'absence du seul facteur de croissance ou que l'absence conjuguée des deux facteurs de GREER détermine une involution glandulaire.

2° LES HYPOTHYRÔIDIES PUREMENT FONCTIONNELLES SECONDAIRES A UN DÉFAUT DE STIMULATION HYPOPHYSAIRE

A l'hypothyroïdie de l'hypopituitarisme et à l'éventuelle hypothyroïdie secondaire à un déficit isolé en thyroestimuline, certains auteurs (50) ajoutent une variété de myxœdème secondaire d'origine encéphalopathique. Ils pensent pouvoir dissocier cette forme d'hypothyroïdie du myxœdème primitif par un certain nombre de caractères distinctifs, cliniques — prééminence de l'encéphalopathie sur l'hypothyroïdie —, électroencéphalographiques (256), thérapeutiques — résistance à l'opothérapie substitutive — et biologiques — épreuve à la TSH positive.

Que l'hypothyroïdie appartienne à l'une ou l'autre de ces variétés, c'est la réponse à l'épreuve de stimulation par la thyroestimuline (215) qui permet à l'heure actuelle d'établir son caractère secondaire. La signification de cette épreuve est discutable pour plusieurs raisons :

- elle n'explore que le premier stade de la fabrication hormonale représenté par la fixation thyroïdienne de l'iode ;

- elle s'est révélée positive dans des cas indiscutables de myxœdème primitif, notamment dans des ectopies thyroïdiennes que l'on pensait soumises à une stimulation maximale ;

- elle ne représente qu'une preuve physiologique indirecte du déficit hormonal, qui ne peut être affirmé que par un dosage biologique ou clinique de la thyroestimuline (85) ;

- la poursuite d'un traitement substitutif prolongé peut aussi modifier les facultés de réaction de la glande à la stimulation hormonale.

Il n'est pas impossible d'ailleurs que certaines anomalies de l'hormonogenèse proviennent de la déficience d'un fac-

teur hypothalamo-hypophysaire, nullement explorée par l'étude des variations de la fixation iodée après TSH.

Eu égard aux renseignements fournis par l'épreuve de QUERIDO et STANBURY, la fréquence des hypothyroïdies secondaires semble extrêmement réduite.

3° LES HYPOTHYROÏDIES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE

Grâce aux différentes techniques de recherche d'anticorps antithyroïdiens, et en particulier à la méthode d'immunofluorescence, il devient facile de déceler dans le sérum des anticorps dirigés contre la thyroglobuline, contre le second antigène de la colloïde (CA2), contre le cytoplasme et contre les noyaux (18 - 130 - 271 - 272). Le rôle des anticorps antithyroïdiens dans la genèse du myxœdème infantile peut se concevoir de deux façons différentes :

ou bien les anticorps sont fabriqués par la mère du myxœdémateux, elle-même atteinte ou non d'une thyropathie ; ils passent dans la circulation fœtale et déterminent des lésions plus ou moins importantes de la glande thyroïde. Il s'agit d'un myxœdème congénital ;

ou bien les anticorps sont fabriqués par l'enfant lui-même, à un âge plus ou moins avancé, et pour une raison qui nous échappe : il s'agit d'un myxœdème acquis par auto-immunisation.

En dépit de quelques faits apparemment convaincants (4 - 34 - 247), le rôle des anticorps maternels dans la genèse du *myxœdème congénital* demeure incertain (25).

Par contre, quelques hypothyroïdies acquises de l'enfant relèvent très probablement d'un mécanisme d'auto-agression et se rapprochent en cela des thyroïdoses d'involution responsables de certains myxœdèmes de l'adulte. La thyroïdite lymphomateuse d'Hashimoto est rare chez l'enfant. Elle est caractérisée, comme chez l'adulte, par un goître ferme et diffus, des modifications des composés iodés plasmatiques (diminution de la fraction extractible

par le butanol), la prolifération interstitielle du tissu lymphoïde à l'examen histologique (263), enfin, la présence d'anticorps antithyroïdiens dans le sang circulant.

Plus fréquents sont les tableaux dissociés, où manquent en particulier le goitre et l'infiltration interstitielle.

Selon toute vraisemblance, comme le prouve l'augmentation de la fraction butyl-insoluble des composés iodés plasmatiques ou la réponse positive à l'épreuve au thiocyanate, le mécanisme de l'hypothyroïdie relève davantage d'une anomalie de l'hormonogenèse que d'une insuffisance quantitative de sécrétion glandulaire.

4° LES ANOMALIES DU TRANSPORT HORMONAL

Trois vecteurs hormonaux plasmatiques ont été décrits, dont l'affinité pour la thyroxine est variable (248). Ce sont :

- une interalpha 1 - alpha 2 globuline, ou TBG;
- une albumine, ou TBA;
- une préalbumine, ou TBPA.

A l'état normal, il n'existe que 20 % d'hormones libres dans le sérum, susceptibles d'être désiodées dans les tissus par une thyroxine-désiodase (169). Le complexe TBG - T₄ ne peut pas constituer le substrat de cette désiodase.

L'existence d'une variété d'hypothyroïdie infantile liée à un défaut de protéines vectrices circulantes, à un trouble de leur répartition ou de leur capacité de fixation n'a pas encore été démontrée. L'élévation de la capacité de fixation de la TBG est compatible avec l'euthyroïdie. C'est une anomalie génétique se transmettant en dominance (26). Les troubles du fonctionnement thyroïdien observés dans les syndromes néphrotiques sont en rapport avec un diabète de l'hormone libre ou liée aux protéines; ils ne réalisent pas, à proprement parler, une hypothyroïdie, puisqu'un hyperfonctionnement, souvent irrégulier, de la glande pallie la fuite hormonale (108).

5° LES TROUBLES DE L'UTILISATION PÉRIPHÉRIQUE DES HORMONES

Certains auteurs ont rendu le récepteur périphérique responsable d'une variété particulière d'hypothyroïdie infantile (138). Le seul moyen d'investigation du métabolisme de l'hormone thyroïdienne utilisable en pratique est représenté par l'épreuve à la radiothyroxine (20 - 52 - 107 - 118 - 191 - 146 - 259), permettant de calculer sa demi-vie biologique. La longueur de cette demi-vie dépend de deux facteurs :

la capacité de fixation des vecteurs protéiques plasmatiques (124);

l'avidité des vecteurs cellulaires pour cette même thyroxine.

J.-M. CHARLES (52) a montré, en 1962, que la demi-vie de la radiothyroxine chez l'enfant myxœdémateux est normale, ce qui vient à l'encontre des résultats obtenus dans le myxœdème de l'adulte.

Cette constatation amène à formuler deux hypothèses :

ou bien l'avidité tissulaire des enfants hypothyroïdiens est très grande pour la thyroxine,

ou bien la capacité de fixation des protéines vectrices est diminuée, ce qui serait paradoxal, car elle est augmentée dans les hypothyroïdies de l'adulte.

De toute façon, les résultats du travail de CHARLES ne sont pas en faveur d'un trouble de l'utilisation périphérique de la thyroxine dans la majorité des hypothyroïdies infantiles. Ainsi, corrobore-t-il la notion d'efficacité constante du traitement opothérapique. Cette règle ne souffre que de rares exceptions d'interprétation incertaine.

6° LES ANOMALIES DE L'HORMONOGENÈSE

Peu étudiées jusqu'à ces dernières années, elles se prêtent à une exploration plus facile, grâce aux progrès

des méthodes d'investigation biochimique plasmatique et thyroïdienne (19 - 32 - 49 - 55 - 76 - 175 - 184 - 230). Celles-ci ont abouti à l'individualisation d'un groupe particulier d'anomalies de l'hormonogenèse qui paraît avoir acquis une certaine autonomie (144). Envisagées dans leur ensemble, elles peuvent relever de causes différentes.

a) *Causes génétiques.*

Le gène anormal doit intervenir essentiellement dans la protéinogenèse :

soit en modifiant la structure interne de la thyroglobuline,

soit en inhibant la formation de cette molécule, au profit de protéines « vicariantes », albumines et globulines,

soit en déterminant des anomalies ou des insuffisances enzymatiques, bloquant la fabrication hormonale à l'un des stades de la thyroxinogenèse.

Seule cette dernière catégorie commence à être précisée : nous pouvons y ranger avec certitude le type II des anomalies congénitales de l'hormonosynthèse thyroïdienne, où un déficit en déshalogénase a été démontré.

Ces anomalies de cause génétique sont congénitales, quelquefois héréditaires et déterminent parfois l'apparition d'un goître.

b) *Causes immunologiques.*

Elles expliquent les anomalies de l'hormonogenèse observées dans les hypothyroïdies acquises par auto-anticorps.

c) *Causes hypothalamo-hypophysaires.*

Le couple hypothalamo-hypophysaire intervient directement à plusieurs stades de la thyroxinogenèse ainsi que le prouvent les expériences d'hypophysectomie chez l'animal (154). Le mécanisme de cette action est mal connu.

Il est possible qu'il soit représenté par une altération de la protéinogénèse de cause hypothalamique ou de cause hypophysaire.

Une réponse négative à l'épreuve de STANBURY et QUERIDO ne permettait pas d'éliminer cette étiologie.

PLAN D'ENSEMBLE DE LA DEUXIEME PARTIE

I — *Matériel d'étude.*

1° Situation du groupe étudié.

2° Les malades.

a) Origine.

b) Age.

c) Consanguinité.

d) Histoire familiale de maladie thyroïdienne.

e) Age maternel et rang de naissance.

f) Facteurs liés à la grossesse et à l'accouchement.

g) Collatéraux.

h) Sexe.

i) Poids de naissance.

j) Age de début de myxœdème.

k) Sévérité du myxœdème.

l) Instauration et poursuite du traitement.

3° Critique du matériel étudié.

II — *Méthodes d'étude.*

1° Techniques de mesure.

2° Estimation approximative du poids du corps thyroïde.

3° Etude de la fixation après administration de modificateurs du comportement thyroïdien.

4° Etude des composés iodés du plasma.

5° Test à la diiodotyrosine marquée.

- 6° Analyse biochimique des fragments de parenchyme thyroïdien.
 - 7° Recherche des anticorps antithyroïdiens dans le sang de la mère et de l'enfant.
 - 8° Analyse histologique.
 - 9° Chronologie des différentes épreuves.
 - 10° Critique des moyens d'investigation utilisés.
- III — *Résultats*: Analyse détaillée de chacune des observations.
- IV — *Résultats d'ensemble* (sous forme d'un tableau).
-

I — MATERIEL D'ETUDE

1° SITUATION DU GROUPE ÉTUDIÉ

L'enquête étiologique entreprise dans la clinique pédiatrique de Nancy porte actuellement sur 131 cas de myxœdème infantile. Tous ont fait l'objet d'une recherche directionnelle du tissu thyroïdien fixant l'iode, depuis la base de la langue jusqu'à la fourchette sternale. Dix fois seulement aucune radioactivité n'a été enregistrée le long du tractus thyroïdienne, alors que dans 89 cas pouvait être décelée une glande ectopique, fonctionnelle, fixant plus ou moins l'iode radioactif.

L'importance de cette « dysgénésie thyroïdienne », ses modalités cliniques et l'intérêt pronostique attaché à la reconnaissance de sa forme majeure et de sa forme mineure ont été exposés en 1963, à propos de 80 cas, dans la thèse de BERTHIER (29). Il faut souligner la constance des résultats acquis dans ce domaine puisque le pourcentage des glandes ectopiques n'est passé que de 62 % dans ce dernier travail à 68 % à l'heure actuelle, malgré une augmentation substantielle du nombre des cas.

Nous nous sommes intéressés particulièrement aux 32 observations restantes, celles que nous plaçons encore sous la rubrique d'ensemble: myxœdèmes avec glande en place. La cause de l'hypothyroïdie y paraît spécialement mystérieuse. La glande thyroïde, souvent petite, est quelquefois de volume normal ou quelquefois hypertrophique. Sa morphologie est presque toujours respectée et les deux lobes se dessinent dans presque tous les cas en scintigraphie.

Nous avons pu réaliser des investigations complémentaires valables 16 fois, soit dans la moitié des cas. C'est donc sur 16 cas d'hypothyroïdie avec glande en place que porteront l'analyse de nos résultats et les hypothèses pathogéniques que nous formulons.

2° LES MALADES

a) *Origine.*

Tous sont des européens, de race blanche; ils sont nés en France, à l'exception d'une malade qui est luxembourgeoise. La région lorraine nous a fourni onze cas, dont cinq de la Meuse, trois de la Meurthe-et-Moselle, deux de la Moselle et un des Vosges. Les quatre autres malades proviennent de départements divers: Ardennes, Aube, Côte-d'Or, Haute-Savoie.

Trois sujets, bien que nés en France, sont de souche italienne, soit par le père (obs. 6 et 7), soit par les deux parents (obs. 8).

La plupart des malades ont vécu dans leur pays natal; deux d'entre eux ont cependant été envoyés, à l'âge scolaire, dans des centres d'instruction spéciaux, en dehors de leur région d'origine.

b) *Age.*

Les âges extrêmes, en janvier 1964, date à laquelle furent réalisés la plupart des examens, sont 14 mois et 22 ans.

c) *Consanguinité.*

Elle a été recherchée systématiquement jusqu'au quatrième degré. Quatre fois sur seize, soit dans 1/4 des cas, elle a été prouvée, ainsi que le démontre la généalogie des observations 5, 8, 11 et 16. Les trois dernières correspondent d'ailleurs à des myxœdèmes familiaux; mais à l'inverse, tous les cas de myxœdèmes familiaux ne dépendent pas d'unions consanguines.

d) *Histoire familiale de maladie thyroïdienne.*

Six cas sur seize appartiennent donc à des familles de myxoédémateux (obs. 1, 6, 7, 8, 11 et 16). D'autres dys-thyroïdies ont été également trouvées dans quatre de ces familles (obs. 1, 6-7, 11 et 16): trois fois, il s'agissait de goîtres simples (obs. 1, 11 et 16), une fois de goîtres simples et d'une hyperthyroïdie (obs. 6 et 7 appartenant à une même fratrie).

Parmi les dix cas familiaux, un seul (obs. 4) présentait des antécédents thyroïdiens particuliers: une mère goitreuse, avec des signes très discrets d'hyperthyroïdie.

e) *Age maternel et rang de naissance.*

L'âge maternel moyen au moment de la naissance est de 26,8 ans. Les âges extrêmes sont 18 et 33 ans.

Il n'y a pas de différence significative à ce sujet entre les cas familiaux, où l'âge maternel au moment de la naissance est de 26,4 ans et les cas non familiaux où il est de 27,1 ans.

Il n'en existe pas davantage à l'égard du rang de naissance qui, dans les deux groupes, est situé entre 2 et 3.

Deux de nos patients (obs. 8 et 10) sont des jumeaux bivitellins. Dans les deux cas, le frère et la sœur jumelle sont en bonne santé. Le premier correspond à un myxoédème familial; aucun antécédent thyroïdien n'a été relevé dans la famille du second.

f) *Facteurs liés à la grossesse et à l'accouchement.*

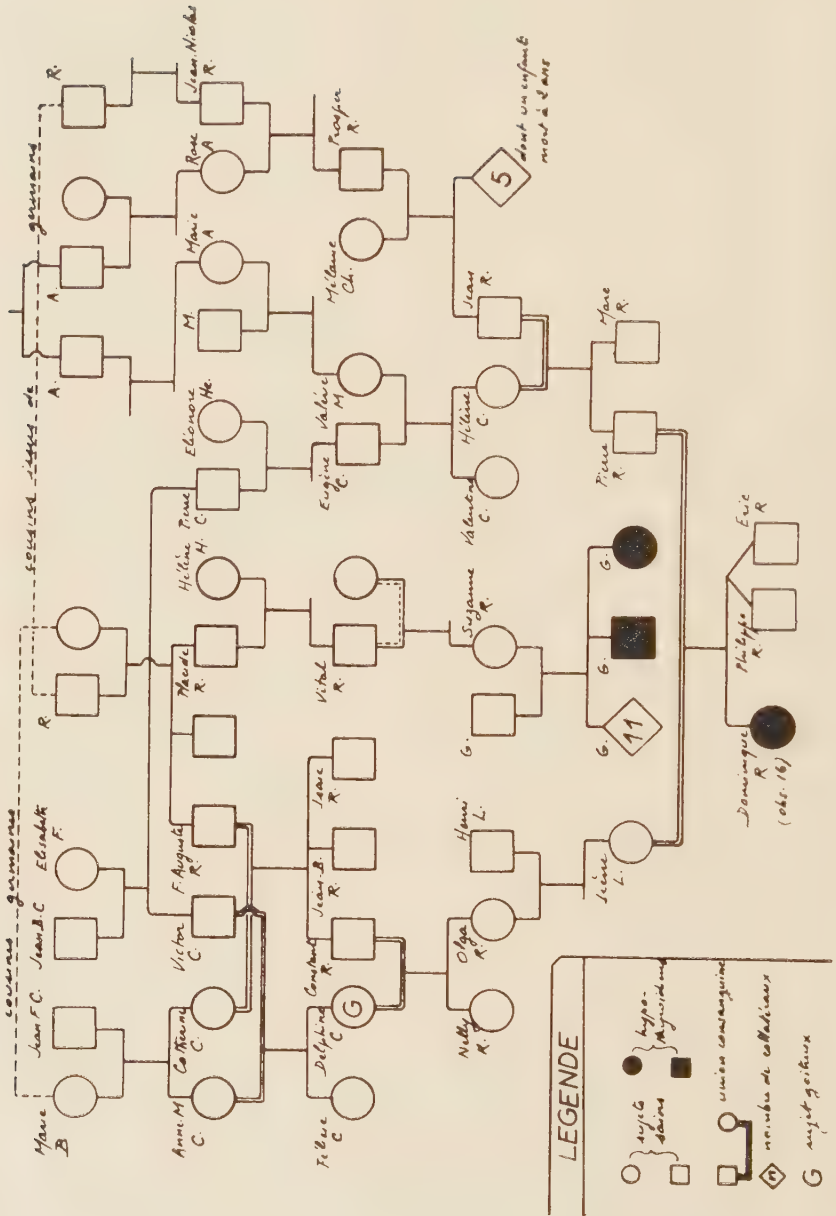
La grossesse s'est toujours déroulée dans des conditions normales, sans absorption médicamenteuse particulière. L'accouchement est survenu le plus souvent à terme, une fois un peu avant (obs. 10: il s'agissait d'une grossesse gémellaire), deux fois un peu après (obs. 7 et 11).

g) *Collatéraux.*

L'étude des fratries dont sont issus nos malades est particulièrement intéressante. Le nombre moyen de leurs frères et sœurs est de 2,7. On compte 24 garçons et 20 filles.

OBSERVATION 16

Arbre généalogique d'une hypothyroïdienne.



Parmi ces 44 sujets, il y a 7 myxœdémateux, soit 13,7 %. Ils font bien entendu partie des myxœdèmes familiaux; le myxœdème familial n'implique pas cependant l'existence de plusieurs myxœdémateux dans la même fratrie: deux de nos myxœdémateux sont isolés dans des fratries courtes (obs. 1 et 16), bien que le myxœdème ait un caractère familial.

Si l'on isole les myxœdèmes familiaux, avec ou sans goitre, on dénombre 13 myxœdémateux, dont 5 garçons et 8 filles, pour 27 sujets. La fréquence du myxœdème dans ces fratries est donc très voisine de 1/2. Elle est peut-être sous-estimée, car celle des morts en bas-âge est également grande: 18,5 %. Une famille nous est apparue comme particulièrement défavorisée: elle offre la succession d'un garçon bien portant, de jumeaux bivitellins, dont l'un est myxœdémateux, l'autre bien portant, d'une fille myxœdémateuse, d'une fille bien portante, d'un garçon microcéphale sans myxœdème et d'une fille atteinte de cardiopathie congénitale (obs. 8).

La fréquence des grossesses gémellaires nous est apparue élevée, mais elle n'est pas l'apanage des cas familiaux; nous comptons quatre grossesses gémellaires pour un total de 54 grossesses, soit 7,4 %. Ce pourcentage s'élève à 8 % pour les cas familiaux et s'abaisse à 6,5 % pour les cas non familiaux. L'un des enfants issus d'une grossesse gémellaire était mort-né.

Les avortements paraissent peu nombreux: nous en connaissons deux, appartenant à chacune des deux catégories que nous avons dissociées.

Les caractères les plus évidents sont donc l'incidence considérable du myxœdème dans la fratrie des cas familiaux et celle des accouchements gémellaires dans l'ensemble des observations.

h) *Sexe.*

Nous notons, parmi nos seize cas, une légère prédominance des cas féminins, au nombre de 9, sur les cas masculins, au nombre de 7.

i) *Poids de naissance.*

Les poids extrêmes sont 4,5 kg et 1 kg.

Le poids de naissance moyen est de 3,14 kg.

Il s'élève cependant à 3,4 kg si l'on ne tient pas compte des grossesses gémellaires. Malgré ce poids de naissance élevé, l'accouchement est rarement dystocique (obs. 5).

j) *Age de début du myxœdème.*

Nos observations peuvent être réparties en trois catégories selon la date d'apparition des premiers troubles :

hypothyroïdie précocissime, avant trois mois ;

hypothyroïdie précoce, de trois mois à deux ans ;

hypothyroïdie tardive, après deux ans.

Cette distinction est assez souvent difficile, car elle dépend beaucoup des facultés d'observation des parents. Il est possible que nous ayons commis à ce sujet quelques erreurs d'appréciation, du fait d'une instruction erronée et de l'absence de critères objectifs.

Parmi nos 16 cas, nous avons recueilli six hypothyroïdies très précoces ou « congénitales », sept hypothyroïdies précoces et trois hypothyroïdies tardives.

Il n'existe pas, à cet égard, de différence entre les cas familiaux et les autres. Bien plus, à l'intérieur d'une même fratrie, le même défaut de l'hormonosynthèse semble pouvoir se manifester aussi bien par une hypothyroïdie tardive (obs. 6) que par une hypothyroïdie précoce (obs. 7). Les hypothyroïdies très précoces comprennent quatre cas non familiaux et deux cas familiaux.

k) *Sévérité du myxœdème.*

Ce critère est d'appréciation encore plus difficile que le précédent, car différents facteurs d'environnement viennent modifier les signes cliniques, radiologiques et biologiques du myxœdème. Nous pensons en particulier à l'intensité et à la précocité de la thérapeutique. Ce facteur

étant éliminé, la sévérité initiale du myxœdème dépend aussi de la précocité du diagnostic, déterminé par la sagacité des parents et du milieu médical.

Aussi est-ce à titre purement indicatif que nous ferons mention de la sévérité initiale de nos cas. Elle a été évaluée surtout d'après le retard osseux au moment de la découverte de la maladie. Trois modalités évolutives peuvent être alors distinguées :

hypothyroïdie sévère,
hypothyroïdie modérée,
hypothyroïdie fruste.

Nous n'avons pas observé d'hypothyroïdies frustes. Presque tous nos cas correspondent à des hypothyroïdies modérées, souvent incomplètes, où les éléments les plus constants sont le retard osseux et le retard psycho-moteur. Un seul cas (obs. 8) paraît répondre à la définition d'hypothyroïdie sévère : il s'agit d'un cas familial, où le retard apporté à l'instauration du traitement a joué un rôle important dans l'allure clinique de l'affection.

1) *Instauration et poursuite du traitement.*

Tous nos malades, sans exception, ont bénéficié d'une thérapeutique substitutive.

L'opothérapie thyroïdienne a été réalisée grâce à la poudre de glande thyroïde desséchée, à la L-thyroxine, ou à la L-triiodothyronine. C'est à l'extrait thyroïdien total que nous donnons la préférence.

La précocité du traitement dépend de la précocité du diagnostic.

La régularité du traitement est fonction de la surveillance médicale à domicile et de la confiance accordée par les parents à la thérapeutique. Bien souvent, ils sont rebutés par les changements de caractère de l'enfant sous l'influence des nouvelles possibilités physiques et intellectuelles qui lui sont offertes, et surtout par l'amaigrissement,

C'est ainsi que, parmi ces malades, la plupart ont été traités avant deux ans; quatre n'ont bénéficié que plus tardivement de la thérapeutique. Trois fois, il s'agissait d'hypothyroïdies tardives (obs. 6, 14 et 16), une fois d'une hypothyroïdie précoce négligée (obs. 8).

Le traitement a été suivi régulièrement, à posologie correcte, sauf dans les observations 2 et 8. Peut-être cela explique-t-il en partie les mauvais résultats obtenus sur le plan mental dans ces deux cas. Nous n'avons jamais observé de résistance au traitement par l'extrait thyroïdien.

3° CRITIQUE DU MATÉRIEL ÉTUDIÉ

Trois questions d'importance se sont posées à nous lors du choix des malades.

N'existe-t-il pas parmi eux un ou plusieurs cas de crétinisme endémique, que nous avons décidé d'écarter du terrain de nos préoccupations?

Le groupe choisi est-il représentatif de l'ensemble des cas d'hypothyroïdies avec glande en place?

La différence d'âge des patients, ainsi que la durée plus ou moins grande de l'opothérapie, n'est-elle pas un obstacle à une étude synthétique valable?

Nous avons déjà répondu plus haut à la première de ces questions. Nous pensons pouvoir éliminer le crétinisme endémique en nous basant sur les caractères cliniques des hypothyroïdies et sur l'absence d'endémie connue. Le dernier argument est moins valable pour l'observation n° 10, puisque l'enfant est originaire de Haute-Savoie, où il existe encore quelques cas de crétinisme endémique. Toutefois, il s'agit d'un jumeau bivitellin dont la sœur est bien portante, et l'on ne connaît pas de crétins ou de goitreux dans son entourage.

La deuxième question pose le problème de la valeur représentative du groupe choisi vis-à-vis de celui que nous nous proposons d'étudier. Nous disposons de 32 cas d'hypothyroïdies avec glande en place, dont nous avons extrait

pour notre étude 16 malades, soit exactement la moitié. Les raisons qui ont présidé à ce choix sont d'ordre purement matériel: ont été pris en considération les malades dont les parents ont répondu aux lettres de convocation et ont pu se déplacer aisément pour leur faire subir les différentes investigations proposées. Il n'est pas possible d'estimer l'importance de ce biais statistique. Une enquête systématique s'avérerait absolument impossible.

Nous nous sommes abstenus cependant de convoquer systématiquement, dans les cas familiaux, les autres enfants myxœdémateux de la fratrie. La conséquence de cette tactique aurait été la majoration de ces myxœdèmes familiaux aux dépens des autres et aurait créé une différence artificielle entre le groupe choisi et l'ensemble des cas. Ainsi ne présentons-nous dans cette étude que deux enfants appartenant à la même fratrie (obs. 6 et 7). Il est possible que, malgré ces précautions, certaines particularités distinguent notre groupe. Nous avons pu constater, par exemple, que nous détenions un représentant de toutes les hypothyroïdies à caractère familial, ce qui n'est pas le cas du groupe non étudié. Comme le hasard seul a présidé à cette répartition et que les différences restent modestes, nous ne les avons pas corrigées volontairement. D'ailleurs, il est à prévoir que l'étude plus attentive de la généalogie de chacun des cas laissés pour compte permette d'y découvrir d'autres cas familiaux, insoupçonnés, et atténue ainsi les différences entre les deux groupes.

La troisième question nous inquiète davantage. Il est bien certain qu'une étude idéale aurait en effet nécessité la comparaison d'enfants de même âge, amenés à égalité de traitement. Or, les âges de nos patients sont très différents et la durée de leur traitement est sensiblement proportionnelle à leur âge.

Aucune solution ne paraît pouvoir être apportée à ce problème; même le recours à un groupe statistique beaucoup plus vaste, à l'échelon national, n'aplanirait peut être pas toutes les difficultés, puisque des enfants de même âge

et soumis au même traitement peuvent s'opposer par l'état fonctionnel distinct de leur glande thyroïde.

Force est donc de tenir compte de ces différences, et de n'établir des corrélations entre nos malades qu'avec la plus grande attention; ceci est particulièrement vrai pour les arguments cliniques — présence ou absence de goître — et pour les arguments histologiques.

II — METHODES D'ETUDE

Tous les malades que nous avons retenus dans notre groupe d'étude ont subi un certain nombre d'investigations paracliniques. Leur multiplicité, leur nature, l'importance des moyens en personnel et en matériel qu'elles mettent en jeu interdisent leur réalisation systématique. Aussi, sont-elles orientées par des considérations cliniques et par les premiers résultats biologiques. Nous n'avons pas effectué chez tous les sujets toutes les investigations souhaitables: la rigueur statistique nous a conduit à ne pas distraire du groupe étudié les malades pour lesquels manquent certaines informations biologiques.

La plupart des investigations biologiques portant sur le métabolisme iodé ont été réalisées dans le laboratoire des isotopes de la Faculté de Médecine de Nancy (Pr. C. BURG; Pr. Ag. J. MARTIN). Nous avons sollicité le concours du laboratoire de biochimie du Collège de France (Pr. R. MICHEL) pour l'étude des protéines iodées intrathyroïdiennes. Les autres examens ont été effectués dans le laboratoire d'anatomie pathologique (Pr. P. FLORENTIN; Pr. G. RAUBER) et dans le laboratoire de recherche médicale (Pr. R. HERBEUVAL; Dr. J. DUHEILLE) de la Faculté de Médecine de Nancy, ainsi que dans le Service Hospitalier Frédéric Joliot de l'Hôpital d'Orsay (Pr. C. KELLERSHOHN; Pr. D. COMAR).

I° TECHNIQUES DE MESURE

a) *Produit utilisé.*

La longueur des investigations nous a interdit l'emploi de l'iode 132, et nous avons toujours utilisé l'iode 131 dont la demi-vie est de 8 jours. Son activité spécifique est d'environ 50 microcuries pour un microgramme.

b) *Préparation des malades.*

Des précautions d'ordre médicamenteux ont été prises chez tous les malades. Nous avons prescrit l'abstention thérapeutique complète pendant les trois semaines qui ont précédé les mesures; aucun malade n'a subi d'investigations radiologiques préalables au moyen d'un produit de contraste iodé.

L'iode radioactif est administré par voie orale au sujet à jeun. De petites doses, n'excédant par 2 microcuries par kg de poids, sont suffisantes quand la fixation est supérieure à 5 %. Quand elle est plus faible, nous avons parfois donné une deuxième dose pour permettre en particulier l'étude chimique du prélèvement thyroïdien.

c) *Appareillage.*

L'activité thyroïdienne est mesurée en spectrométrie gamma sur la raie 364 Kev de l'iode 131, par l'intermédiaire d'un ensemble électronique classique: cristal à scintillation (2 pouces $\times$ 2 pouces), photo-multiplicateur, amplificateur, sélecteur mono-canal, échelle et intégrateur.

La collimation est assurée par un collimateur de plomb dont l'évidement tronconique à base inférieure permet de « voir » dans tous les cas un volume suffisant de la région cervicale. La hauteur du tronc du cône est de 9 cm, le diamètre des sections supérieure et inférieure de 3 et de 5 cm. Dans ces conditions, la distance cou-cristal est de 30 cm.

d) *Détection du tissu fixant.*

Dans les hypothyroïdies à fixation faible, il est indispensable, avant les mesures, de s'assurer, par une recherche

directionnelle du parenchyme thyroïdien, que celui-ci est en position normale, et non pas en position ectopique, le long du tractus thyro-glosse. Si la fixation est suffisante, l'emplacement normal de la glande est prouvé secondairement par scintigraphie.

La recherche directionnelle utilise un collimateur spécial, à évidemment cylindrique, éliminant le rayonnement parasite à direction oblique et ne laissant parvenir au cristal de détection que les rayons gamma en provenance d'un volume cervical réduit. Le diamètre de cette ouverture est, selon les nécessités, de 0,5, 1 ou 2 cm. Le « cône de détection » ainsi constitué est déplacé depuis la pointe du menton jusqu'à la fourchette sternale, le long d'un axe parallèle à celui du cou. Les différences de radioactivité d'un point à un autre permettent de localiser avec précision le parenchyme thyroïdien fonctionnel sur cet axe médian. Le but de cette manœuvre est double :

- effectuer des mesures de fixation valables, en dirigeant l'axe du collimateur vers l'emplacement du tissu fixant lors de l'établissement de la « courbe de fixation » ;
- réaliser dans un deuxième temps, avec ou sans nouvelle dose d'iode radioactif, une scintigraphie correctement centrée.

Nos malades à fixation faible ont fait l'objet de cette recherche directionnelle qui a permis d'éliminer l'ectopie, comme le prouve d'ailleurs la scintigraphie obtenue à l'aide de doses plus élevées d'iode radioactif.

e) *Mesure de la fixation thyroïdienne.*

L'axe du collimateur est, le plus souvent, placé à 1 cm au-dessous du cartilage thyroïde. Dans les cas de glande ectopique, que nous avons éliminés de ce travail, il serait placé au niveau de la localisation du tissu fixant, pour avoir une mesure plus précise. La tête du malade est en hyperextension un peu forcée, maintenue dans cette position par un coussin dur placé sous la région scapulaire.

La mesure de fixation thyroïdienne est faite à différents moments après l'ingestion de l'iode radioactif, correction faite bien entendu de la décroissance de l'iode radioactif mais aussi de l'activité cervicale extrathyroïdienne.

Cette fixation, mesurée en coups par minute, s'exprime en pourcentage de la radioactivité ingérée. Le comptage s'effectue à la première heure, à la quatrième heure, à la vingt-quatrième heure, puis tous les jours jusqu'au cinquième ou sixième jour suivant l'administration du produit. Des mesures supplémentaires peuvent être décidées si l'on désire situer de façon plus précise l'un des segments de la « courbe de fixation ». Nous insistons sur l'intérêt des mesures précoces, effectuées dès les premières heures; nous connaissons le cas d'une malade (obs. n° 5), chez laquelle une première mesure trop tardive, à la 24^e heure, avait fait croire faussement à une fixation faible, alors qu'il s'agissait d'une fixation très élevée avec fuite rapide. Dans aucun des cas nous ne prétendons disposer d'une « courbe de fixation » dont la réalisation nécessiterait un enregistrement continu de la radioactivité thyroïdienne. Les points obtenus sur cette courbe ont été cependant reliés par des traits pour la commodité de la présentation. L'extrapolation est surtout critiquable avant la mesure la plus élevée.

Quelquefois, plusieurs « courbes de fixation » ont été réalisées chez le même malade, la dernière étant contemporaine des investigations portant sur les protéines thyroïdiennes. Seul existe alors le segment initial de la courbe, car la nécessité de la biopsie thyroïdienne interrompt les mesures à partir de la 24^e heure.

f) Appréciation de la morphologie glandulaire.

Elle se fait d'après la scintigraphie ou la cartographie thyroïdienne.

La scintigraphie a été pratiquée systématiquement, dans les cas à fixation élevée comme dans ceux à fixation faible.

afin d'apprécier la forme de la glande et son volume approximatif.

Elle se fait le plus souvent au moyen d'un dispositif de collimation spécial, à multicanaux focalisés. Un mécanisme de translation assure le balayage de l'aire cervicale étudiée par la tête de détection, suivant une vitesse et un lignage qui sont fonction du comptage. L'enregistrement se fait à l'échelle de la glande sur un papier à étincelage, ou à échelle plus réduite sur pellicule photographique, impressionnée par une lampe-flash. Un dispositif permet de prendre des repères anatomiques.

Cette technique a remplacé la méthode de cartographie thyroïdienne décrite dans la thèse de J. MARTIN (175), où la radioactivité est mesurée en différents points, aussi longtemps qu'il est souhaité, grâce à un compteur à collimation fine, à cheville centrale, et où le « relief thyroïdien » est établi après construction de lignes isoactives. La nécessité d'un personnel très entraîné, d'un malade coopérant, et la longueur de l'examen ont fait abandonner la cartographie, malgré sa sensibilité, au profit de la scintigraphie de réalisation plus commode en routine.

2° L'ESTIMATION APPROXIMATIVE DU POIDS DU CORPS THYROÏDE

Elle se fait à partir de la scintigraphie dans un plan frontal, selon la méthode d'extrapolation décrite dans la thèse de J. MARTIN (175). Accessoirement, le poids mesuré d'une fraction connue de la glande après exérèse chirurgicale permet un certain contrôle de cette estimation.

C'est de loin la première méthode qui est la plus précise, car il est fort difficile de déterminer lors d'une intervention chirurgicale, même lorsqu'il s'agit d'une « hémithyroïdectomie », quelle portion exacte du corps thyroïde a été extirpée. Habituellement les pôles supérieur et inférieur, en contact avec les gros vaisseaux thyroïdiens, restent en place et n'interviennent pas dans le poids mesuré,

de même que la lame postérieure de protection des parathyroïdes. Il faut également tenir compte de la perte de poids liée à la déshydratation de l'organe, si celui-ci n'a pas été introduit immédiatement dans un récipient clos. La déshydratation sur compresse est particulièrement rapide. Dans certains cas cependant (exérèses très larges), l'appréciation du poids de la thyroïde par pesée directe d'un fragment de l'organe constitue un moyen de contrôle d'un certain intérêt. Deux de nos observations (1 et 8) répondent à ces conditions. La première est celle d'une hémithyroïdectomie droite chez une enfant de 14 mois: le poids de la pièce opératoire ne dépassait pas 1,3 g, soit 2,6 g pour les deux lobes, alors que le poids de la glande, estimé d'après la scintigraphie était de 3,61 g. La différence entre les deux moyens d'estimation était tout aussi modérée dans la deuxième observation: les 8/10^e de la glande environ ont été extirpés, pesant 1,8 g. Le poids obtenu à partir de la scintigraphie était de 2,93 g.

L'estimation du volume thyroïdien a été faite dans tous nos cas d'après la surface projective frontale déterminée grâce à la scintigraphie sur papier. La forme généralement régulière des glandes thyroïdes justifie l'emploi de la formule d'HIMANKA et LARSSON:

$$P = \frac{S}{3} \times \sqrt{S}$$

La surface est mesurée à l'aide d'un planimètre sur le papier de scintigraphie, après avoir dessiné au crayon les contours présumés de la région fixante. Un risque d'erreur intervient: celui d'une appréciation inexacte du périmètre glandulaire. Elle est surtout à craindre lorsque la radio-activité est faible, ce qui estompe le contraste de l'organe en scintigraphie.

A partir de la surface projective, il est possible d'obtenir le poids approximatif de l'organe, qui peut être comparé au poids théorique de la glande au même âge.

3° L'ÉTUDE DE LA FIXATION
APRÈS ADMINISTRATION DE MODIFICATEURS
DU COMPORTEMENT THYROÏDIEN

Elle n'a pas été réalisée uniformément chez tous les sujets, mais a été adaptée à chacun des cas. Ainsi avons-nous dissocié les hypothyroïdies à fixation faible, constamment inférieure à 10 %, des hypothyroïdies à fixation plus élevée.

C'est dans ce deuxième groupe surtout que pouvait être suspecté un trouble de l'organification des iodures: aussi, seuls les malades de ce groupe ont-ils été soumis à une épreuve au thiocyanate de potassium. Certains malades du premier groupe ont subi une épreuve de stimulation à la TSH, selon le procédé décrit par QUERIDO et STANBURY (215).

a) *Epreuve au thiocyanate de potassium.*

Dans ce test, l'ion SCN déplace par effet de masse l'iodure capté par la glande et non oxydé. L'épreuve consiste, une fois que la radioactivité glandulaire s'est stabilisée, à mesurer la fixation d'iode radioactif avant et après administration de thiocyanate. Nous avons toujours utilisé un gramme du produit, quel que soit l'âge, soit par voie intraveineuse, en prenant garde aux risques d'injection sous-cutanée de cette substance nécosante, soit, le plus souvent, par voie orale. La radioactivité glandulaire est mesurée, dans les mêmes conditions, immédiatement avant l'ingestion de thiocyanate, puis toutes les quinze minutes pendant une heure. L'épreuve est considérée comme négative si la chute de la radioactivité est inférieure à 30 % de la radioactivité initiale. L'épreuve a été réalisée 11 fois.

b) *Epreuve à la thyroestimuline.*

Le test proposé par QUERIDO et STANBURY (215) en 1950 est basé sur la comparaison des taux de fixation thyroïdienne avant et après injection d'une thyroestimuline

d'origine animale. Il permet, en théorie, de distinguer le myxœdème primitif du myxœdème secondaire à un défaut de stimulation hypophysaire. Nous avons utilisé le produit commercialisé par les Laboratoires Endopancrine. Après établissement d'une première courbe de fixation, nous injectons journallement pendant 5 jours une ampoule de produit, correspondant à 100 unités H.L., soit environ 11 unités U.S.P. La deuxième courbe de fixation est effectuée dix jours après la première. Les taux de fixation maximaux sont comparés. L'épreuve est considérée comme négative quand l'augmentation du maximum de fixation ne dépasse pas 30 % de la valeur initiale. L'épreuve à la TSH a été effectuée trois fois sur 6 cas à fixation faible ($< 10\%$), ou moyenne (entre 10 et 30 %). Le résultat fut négatif.

4° L'ÉTUDE DES COMPOSÉS IODÉS DU PLASMA

a) *Dosage de l'iodémie stable : iodémie totale et fraction DOW 50 de Blanquet de l'iode 127.*

Ces investigations ont été faites, pour un certain nombre de malades, dans le Service Frédéric Joliot de l'Hôpital d'Orsay, suivant le procédé d'analyse par radioactivation, appliqué dans ce laboratoire au dosage de certains métaalloïdes et métaux dans les milieux biologiques (55). La méthode, très précise, consiste à induire la radioactivité artificielle d'un échantillon, entre autre celle de l'ion qui y est contenu, en le soumettant à une irradiation de neutrons dans une pile atomique. Des mesures de radioactivité permettent de mesurer, par comparaison avec un « blanc » ou étalon, la quantité d'iode contenue initialement. Le sang doit être recueilli dans des conditions particulières, avant toute administration massive d'iodure stable ou radioactif et en évitant tout contact avec un antiseptique iodé, dans une verrerie spécialement propre. Il doit être centrifugé rapidement. Le résultat est exprimé en microgrammes par millilitre. La fraction DOW 50 de Blanquet, retenue par

la résine cathionique, correspond chez un sujet normal à l'iode lié aux interalphaglobulines, et représente donc la plus grande partie de l'iode hormonal.

Chez l'adulte, les résultats normaux sont les suivants:

iode total plasmatique: 4 à 8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

iode protéique hormonal (fraction DOW 50): 3 à 7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

b) *Le PB ^{131}I et le BE ^{131}I .*

Deux dosages ont été réalisés, permettant de se faire une idée plus ou moins précise de la valeur de l'iode hormonal radioactif: celui de l'iode entraîné avec les protéines plasmatiques, après coagulation (PB ^{131}I), et celui de l'iode extrait par le butanol ou BE ^{131}I . Quoique la mesure du PB ^{131}I ne nécessite pas l'ingestion de fortes doses d'I.R.A., ces deux dosages ont été souvent effectués en même temps que la chromatographie de l'extrait butalonique du plasma, nécessitant l'administration d'une dose plus importante d'I.R.A. (environ 15 microcuries par kg de poids).

I.e PB ^{131}I .

Il a été toujours établi à la 24^e heure. Le sang est recueilli dans un tube hépariné; il est rapidement centrifugé de manière à assurer la séparation des globules et du plasma. Un millilitre de ce plasma est mesuré à la pipette; sa radioactivité est comptée, puis notée, déduction faite du mouvement propre.

On effectue alors, sur cet échantillon, une précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloracétique à 10 %, suivie de deux lavages par l'acide trichloracétique à 5 %. Ayant vérifié que la dernière eau de lavage ne contenait plus de radioactivité, on reprend le précipité par de la soude à 2 %. Sa radioactivité est comptée, déduction faite du mouvement propre.

Le résultat est exprimé de deux façons :

soit relativement à la radioactivité plasmatique totale: c'est le taux de conversion (index) de l'iode 131 :

$$\frac{\text{radioactivité du précipité} \times 100}{\text{radioactivité totale d'un millilitre de plasma}},$$

soit en pourcentage de la dose ingérée, par litre de plasma. Ceci nécessite la comparaison de la radioactivité précipitée à celle d'un étalon d'un millilitre de la solution ingérée, dont la radioactivité est connue. On obtient ainsi la radioactivité fixée aux protéines plasmatiques en microcuries par millilitre de plasma. Il est ensuite facile d'établir quel pourcentage de la radioactivité totale ingérée représente la dose fixée aux protéines par litre de plasma.

La valeur moyenne du taux de conversion oscille chez un sujet normal entre 25 et 55 %, à la 24^e heure (76).

Le BE 131 I.

Une quantité connue de plasma, dont la radioactivité est mesurée, est recueillie dans les mêmes conditions que précédemment. Elle est amenée à pH 2 et additionnée d'une quantité égale de butanol distillé. Un précipité se forme; le liquide surnageant en est séparé par centrifugation, et sa radioactivité mesurée. La même opération est répétée à quatre reprises. A la fin de l'extraction, on additionne les chiffres exprimant la radioactivité de chacun des liquides surnageants. Le total est comparé à celle du plasma avant l'opération. La radioactivité extractible par le butanol représente un pourcentage plus ou moins grand de celle du plasma, déduction faite, dans les deux cas, du mouvement propre. Ce pourcentage exprime l'importance du BE 131 I à la 24^e heure.

La radioactivité du culot peut également être mesurée dans les mêmes conditions, et le pourcentage de la radioactivité totale qu'elle représente établit l'importance du résidu non extractible par le butanol.

La radioactivité de l'extrait butanolique représente environ chez un sujet normal de 75 à 95 % de la radioactivité plasmatique totale, à la 24^e heure.

Il nous a paru intéressant d'apprécier la facilité d'extraction. Pour ce faire, nous avons mesuré la radioactivité extraite à chaque reprise et nous l'avons comparée à la radioactivité totale. L'extraction est d'autant plus facile que la radioactivité du premier liquide surnageant est supérieure à celle du suivant. Dans le cas d'une extraction difficile, au contraire, la radioactivité extraite à la 4^e ou 5^e reprise est encore importante.

c) Etude chromatographique des composés iodés du plasma.

Pour cette exploration, les patients ont reçu, suivant le poids, une dose d'I.R.A. comprise entre 100 et 300 microcuries. Le prélèvement sanguin sur tube hépariné est effectué, de même que pour la mesure du PB ¹³¹I, 24 heures après l'ingestion. L'étude des composés iodés du plasma est réalisée suivant les techniques chromatographiques mises au point par ROCHE et MICHEL. L'extrait butanolique du plasma est additionné de diiodotyrosine (DIT), de triiodothyronine (T₃), de thyroxine (T₄) et d'iode ionique (I⁻), de manière à faciliter l'entraînement et à repérer l'emplacement des composés iodés plasmatiques sur le chromatogramme. Les mesures se font en radioactivité.

Le support est un papier Whatman n° 3. La chromatographie ascendante, en cuve de verre, est réalisée en deux phases :

acide, en utilisant du butanol acétique (composition : N-butanol 78 ml, acide acétique glacial 15 ml, eau 5 ml) ;
alcaline, en utilisant du butanol ammoniacal (butanol saturé par NH₄ OH, 2 N).

Après migration, suivie d'une révélation à la ninhydrine, les chromatogrammes sont découpés en bandes de un centimètre, perpendiculaires au sens de la migration.

On mesure la radioactivité de chacune de ces bandes au cristal creux. La durée du comptage est prolongée pour avoir un nombre de coups statistiquement précis à 10 % près sur les pics principaux.

La distance du front de migration et l'emplacement des taches révélées par la ninhydrine sont reportés sur le chromatogramme.

5° TEST A LA DIIODOTYROSINE MARQUÉE

Il a été réalisé 11 fois, presque toujours dans des hypothyroïdies à fixation élevée, afin de déceler un trouble de la déshalogénéation des iodotyrosines. Nous avons, par précaution, soumis les patients à une abstention thérapeutique pendant la semaine précédant l'exploration. La DIT marquée par l'iode 131, synthétisée au laboratoire de Physique et purifiée par passage sur Sephadex, est donnée par voie orale au sujet à jeun, à la dose de 25 à 50 microcuries.

Les urines des deux premières heures sont recueillies et soumises à l'analyse chromatographique directe. La mesure de la radioactivité des pics d'iodures et de DIT, telle qu'elle est réalisée dans les chromatographies plasmatiques, permet d'établir le pourcentage relatif de chacune de ces substances. Nous considérons que le mécanisme de déshalogénéation est hors de cause dans la pathogenèse de l'hypothyroïdie, quand la radioactivité urinaire de la L-DIT ne dépasse pas 20 % de la radioactivité urinaire totale.

6° ANALYSE BIOCHIMIQUE DE FRAGMENTS DE PARENCHYME THYROÏDIEN

A — *Technique utilisée**

Les fragments thyroïdiens sont recueillis 24 heures après l'ingestion de l'I.R.A., en même temps qu'est prélevé le sang destiné à l'analyse plasmatique. Une petite

* Les examens biochimiques du parenchyme thyroïdien ont été réalisés par le Pr R. MICHEL dans le Laboratoire de Biochimie du Collège de France.

partie de chaque fragment est séparée pour l'analyse histologique; la plus grosse est déposée dans un flacon de verre, immédiatement pesée et congelée.

Les fragments congelés pesant de 250 milligrammes à 1 gramme sont débités en coupes minces et mis en suspension dans le double de leur volume de NaCl à 9/1 000. Après repos de quelques heures à une température inférieure à 2° centigrade, on centrifuge à froid à 20 000 g pendant 30 minutes (centrifugeuse Sorvall). Le liquide surnageant (E) est séparé quantitativement et sa radioactivité mesurée au compteur à scintillation gamma (cristal creux). L'opération précédente est répétée sur le résidu autant de fois (jusqu'à 7) qu'il est nécessaire pour que la radioactivité des extraits devienne négligeable. La radioactivité du culot final mesurée correspond à l'iode insoluble ou corpusculaire (IC).

Sur une partie aliquote de E, on réalise la précipitation des protéines par des quantités croissantes de solution saturée de $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)_2$, de pH 6,5. On prélève, dans des tubes de centrifugeuse Sorvall de 3 ml, 0,1 ml de E, puis on ajoute un volume d'eau et de solution saturée de $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)_2$ de façon à obtenir un volume final de 1 ml. Les diverses solutions sont mesurées grâce à des micropipettes. Après équilibration à 24° centigrade pendant une douzaine d'heures, on centrifuge à 20 000 g pendant 30 minutes.

Les liquides surnageants sont recueillis avec précaution; un volume connu est prélevé et placé dans des tubes s'adaptant au puits d'un compteur à scintillation gamma. La radioactivité mesurée, on porte à 3 ml avec de l'eau et on détermine l'absorption lumineuse au spectrophotomètre Beckman DV à 270 m μ (avec quartz de 1 cm); cette longueur d'onde correspond à l'absorption des acides aminés aromatiques et donne ainsi la teneur en azote protéique.

Le reste de E est traité par des protéinases pancréatiques totales (Viokase) à pH 8,5 pendant 24 heures à 37° centigrade. Une aliquote de l'hydrolysate est chromatographiée sur papier Whatman n° 1 ou 3 dans les solvants N-butanol saturé par NH_4OH 2 N et N-butanol acide acétique-eau.

Après développement, la radioactivité est mesurée le long du chromatogramme au moyen d'un compteur de Geiger-Müller ou après avoir découpé le papier centimètre par centimètre et déterminé l' ^{131}I sur chacun, au scintillateur gamma automatique. On obtient ainsi la répartition des constituants iodés.

B — *Présentation des résultats*

1° *Analyse des protéines*

Les résultats de l'analyse des protéines de l'extrait salin thyroïdien sont représentés par des graphiques identiques à celui de la figure 2, où sont indiqués, pour chaque concentration saline, exprimée en pourcentage de la solution saturée de $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)^2$ les pourcentages des quantités de protéines (N) et de radioactivité (I) demeurant en solution.

La diminution de hauteur simultanée des colonnes N et I, quand la concentration saline augmente, indique que le matériel insolubilisé est constitué d'iodoprotéines. Si, à une concentration donnée, la colonne N est plus élevée que la colonne I, on peut penser qu'il demeure en solution un mélange de protéines iodées et non iodées.

La nature des protéines de l'extrait salin peut être facilement déduite de la lecture du graphique (fig. 2):

la différence de hauteur entre (1) et (2) traduit la précipitation d'iodoglobines (IG) peu solubles, différentes de la TG puisque celle-ci ne commence à précipiter qu'à 35 % de la saturation en $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)^2$;

la différence de hauteur entre (2) et (3) correspond bien à la teneur de l'extrait en thyroglobuline, qui s'insolubilise entre 35 et 45 % de la saturation en $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)^2$;

la différence de hauteur entre (3) et (4) est liée à la précipitation des iodoprotéines les plus solubles, les iodoalbumines (IA), qui demeurent en solution jusqu'à 75 % de la saturation en $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)^2$;

enfin, la hauteur de (4) représente l'iode dialysable (ID), constitué surtout par des iodures accompagnés de

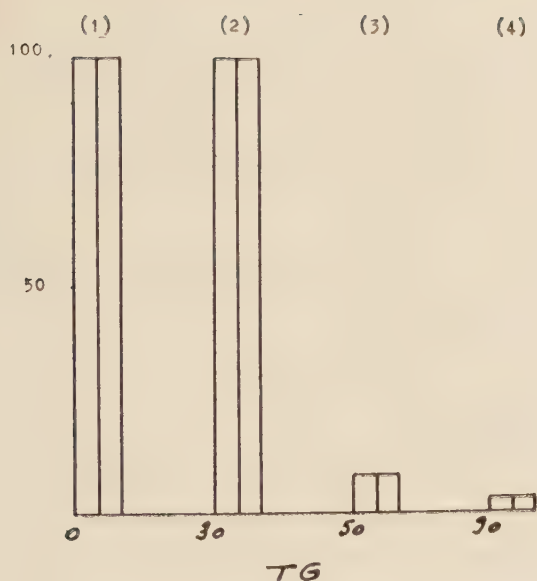


FIG. 1.

Graphique utilisé pour la présentation des résultats. Les doubles colonnes (1), (2), (3), (4) représentent les pourcentages de quantités de protéines (N) et de radioactivité (I) en solution pour des concentrations de: 0, 30, 50 et 90 % de la saturation en $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)_2$.

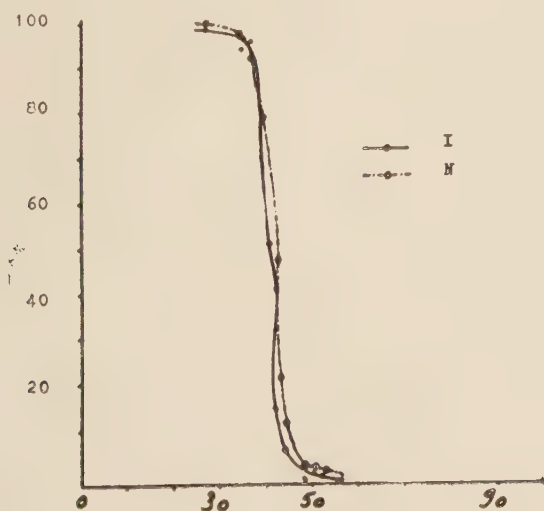


FIG 2

Courbe de solubilité des protéines thyroïdiennes totales et de l'iode radioactif chez un sujet normal

petites quantités d'acides aminés et de peptides iodés demeurant en solution au delà de 90 % de la saturation.

Au-dessous de chaque graphique, sont indiquées en abrégé les protéines glandulaires mises en évidence dans l'extrait:

TG = quantité appréciable de thyroglobuline, plus ou moins importante.

IG = iodoglobuline moins soluble que la TG.

IA = iodoalbumine.

ID = iode dialysable.

Les rapports iode corpusculaire (IC) sur iode total (IT) sont reportés à côté de chaque graphique.

2° Analyse chromatographique de l'hydrolysat.

Ne disposant pas dans la plupart des cas de la copie des radioautochromatogrammes, nous avons représenté les composés iodés décelés sur chacun d'eux par leurs abréviations habituelles (I, MIT, DIT, T₃ et T₄).

Cette représentation figure au-dessous de celle de l'analyse des protéines.

7° RECHERCHE DES ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS DANS LE SANG DE LA MÈRE ET DE L'ENFANT

Cette recherche a été effectuée par différentes méthodes.

a) Immunofluorescence, qui consiste à faire agir le sérum du malade sur des coupes à la congélation de thyroïde humaine normale, puis à révéler les anticorps éventuellement fixés par un sérum fluorescent anti-globulines humaines. En lumière ultra-violette, seules les régions de la coupe ayant retenu les immunsérums s'éclairent, les autres restent sombres.

Cette technique assure un dépistage aisé des facteurs antimicrosomiaux (acy) et antithyroglobuline (aco). Elle

est la seule valable pour les anticorps CA₂ (deuxième antigène de la colloïde) et les facteurs antinucléaires (an).

b) Hémagglutination passive de BOYDEN, modifiée par FULTHORPE et coll., assurant la détection et le dosage des anticorps antithyroglobuline.

Les hématies tannées sont recouvertes de thyroglobuline. La présence de petites traces d'anticorps suffit à provoquer l'agglutination de ces hématies. Cette technique exige l'emploi de témoins immunologiques stricts, garantissant la spécificité de la réaction, et celui d'antigènes purs.

Nous n'avons pas pu rechercher l'existence d'un facteur cytotoxique dans le sérum de nos malades.

Les sérums de 15 myxœdémateux ont été utilisés pour cette recherche d'anticorps; malheureusement, elle n'a été effectuée que quatre fois dans le sérum maternel.

8° EXAMEN HISTOLOGIQUE DU TISSU THYROÏDIEN

Il a été réalisé en microscopie optique, après fixation dans le liquide de Dubosq-Brazil et coloration des coupes suivant les techniques courantes (Hémalun-Erythrosine-Safran et éventuellement trichrome de Masson).

9° CHRONOLOGIE DE CES DIFFÉRENTES ÉPREUVES

Il est évident que la multiplicité de ces examens nécessite leur groupement, de manière:

à ne pas distribuer à l'enfant de doses itératives d'I.R.A.;

à ne pas multiplier les abstentions thérapeutiques de longue durée, préjudiciables au développement physique et mental de l'hypothyroïdien;

à ne pas interdire, par un examen intempestif, les investigations ultérieures.

Un schéma d'organisation chronologique des différentes épreuves doit être établi; il est différent suivant que la fixation est supérieure ou inférieure à 10 %. Le malade est

convoqué, une première fois, pour le dosage de l'iodémie stable, la recherche des anticorps antithyroïdiens, l'établissement d'une courbe de fixation de l'I.R.A. avec détection directionnelle. Une scintigraphie est effectuée si la fixation le permet. On procède ensuite en fonction de la courbe de fixation.

a) *Si la fixation maximale est supérieure à 10 %*, le test à la DIT marquée s'effectue secondairement; il a l'avantage de ne pas nécessiter d'abstention thérapeutique prolongée.

L'épreuve principale a lieu quelques mois après la première. La dose d'I.R.A. ingérée est plus forte, de manière à obtenir une radioactivité plasmatique et thyroïdienne suffisante pour les analyses chromatographiques. La biopsie thyroïdienne est effectuée à la 24^e heure, interrompant l'étude de la courbe de fixation. L'épreuve au thiocyanate peut être faite deux jours après l'intervention, sur glande restante.

b) *Si la fixation maximale est inférieure à 10 %*, la première exploration comporte, outre les investigations décrites précédemment, une épreuve à la TSII, ce qui peut faciliter l'établissement de la scintigraphie.

Le test à la DIT n'est pas d'un grand intérêt ici, étant donné le peu de vraisemblance d'un trouble de la déshalogénéation des iodotyrosines. Le deuxième temps de l'exploration concorde, point par point, avec celui des cas à fixation élevée. Toutefois, l'épreuve au thiocyanate est difficilement réalisable chez ces malades.

Ce schéma d'étude n'a pas été suivi dans tous les cas pour de multiples raisons: indisponibilité temporaire du patient, double emploi avec certaines investigations antérieures, modifications dans l'ordre des examens motivées par des groupements de malades. Nous avons toujours trouvé intéressant, en effet, de grouper plusieurs malades, si possible trois, de manière à effectuer des investigations en petites séries.

10° CRITIQUES DES MOYENS
D'INVESTIGATION UTILISÉS

a) *Sur le plan déontologique.*

Si l'ablation d'un fragment, même important, de parenchyme thyroïdien ne peut prêter à critique, car il s'agit toujours de thyroïdes non fonctionnelles, parfaitement insuffisantes au développement physique et intellectuel du sujet, l'innocuité de l'ingestion itérative de doses plus ou moins importantes d'iode radioactif 131 chez un enfant n'est pas certaine. Le même problème se pose d'ailleurs, quelle que soit la dysthyroïdie, lorsque sont réalisées des chromatographies plasmatiques après ingestion d'I.R.A. dans un but de précision diagnostique.

Dans notre position, deux facteurs sont susceptibles d'aggraver l'effet nocif de l'irradiation thyroïdienne, deux autres de la minimiser.

Facteurs aggravants.

Ce sont le jeune âge des malades et le faible volume fixant. Signalons toutefois que la moyenne d'âge est de 8 ans $1/2$, qu'aucune exploration n'a été faite chez un enfant de moins d'un an et qu'un seul malade est âgé de moins de trois ans.

Facteurs minimisant l'irradiation thyroïdienne.

1° Les fixations sont habituellement peu élevées ou, lorsqu'elles sont voisines de la normale, la fuite iodée est, le plus souvent, rapide.

2° L'extirpation d'un volumineux fragment de parenchyme irradié, de la presque totalité du corps thyroïde dans certains cas, a été pratiquée dix fois sur seize.

b) *Sur le plan du nombre des examens paracliniques.*

Nous aurions désiré pratiquer, chez tous les sujets, le maximum d'examens possibles, de manière à avoir au mieux un « instantané thyroïdien ». Nous aurions sou-

haité effectuer ces examens sans idée préconçue sur la nature de l'anomalie biochimique soupçonnée, autrement dit ne pas choisir parmi les explorations celles qui avaient le plus de chance d'être perturbées, d'après les caractères cliniques de l'hypothyroïdie et surtout l'aspect de la courbe de fixation. Cette enquête non sélective n'a pas pu être effectuée dans la majorité des cas. Nous avons réservé, par exemple, aux hypothyroïdies à fixation faible les quelques épreuves à la TSH que nous avons faites; à l'inverse, les épreuves au thiocyanate n'ont été pratiquées que dans la plupart des observations à fixation élevée.

Nous tenons à remercier spécialement le laboratoire de Biochimie du Collège de France (Pr MICHEL) pour le grand nombre d'explorations biochimiques du parenchyme thyroïdien qui ont pu être réalisées. Cette étude difficile a été pratiquée dix fois, dont six fois d'une façon complète, avec analyse de la composition protéique du parenchyme thyroïdien.

Le petit nombre d'épreuves à la TSH s'explique par la rareté des observations à fixation très faible.

L'absence de recherche systématique des anticorps antithyroïdiens dans le sérum maternel est une lacune expérimentale que nous nous proposons de combler dans une enquête ultérieure. Nous nous excusons de ne pouvoir fournir, à ce sujet, que des résultats partiels.

c) Sur le plan de la qualité des examens paracliniques.

La « courbe de fixation » de l' ^{131}I est parfois différente chez un même malade, d'un examen à l'autre. Par exemple, dans l'observation n° 10, la dernière « courbe de fixation » est beaucoup plus basse que les précédentes. On peut penser :

1° ou bien que l'activité thyroïdienne est variable,

2° ou bien, plus vraisemblablement, que les consignes d'abstention thérapeutique complète avant l'examen n'ont pas été suivies scrupuleusement par les parents.

Le volume thyroïdien, apprécié d'après la cartographie, n'est qu'approximatif. Les marges d'erreur sont plus importantes pour les glandes petites et quand l'activité thyroïdienne est faible.

Les chromatographies plasmatiques doivent être interprétées avec beaucoup de prudence. En effet :

1° la radioactivité plasmatique, souvent très faible, rend quelquefois incertaine l'interprétation des résultats (pseudo-pics situés en dessous du mouvement propre);

2° lorsque la radioactivité plasmatique est plus importante et que les pics radioactifs sont bien dessinés, il faut se garder de les rapporter à la présence d'un composé iodé connu, si leur emplacement n'est pas strictement le même que celui des composés témoins déposés sur le chromatogramme;

3° le chromatogramme ne permet de juger le fonctionnement thyroïdien qu'à la phase initiale de la dynamique iodée, puisque les prélèvements sont effectués à la 24^e heure.

III — RESULTATS : ANALYSE DES OBSERVATIONS

Le résumé de chacune des observations est suivi des différentes informations paracliniques, apportées par les investigations sériques (ex: chromatographie de l'extrait butanolique du sérum), ou thyroïdienne proprement dite (ex: scintigraphie).

1° *En ce qui concerne les chromatogrammes plasmatiques*, les limites de migration des entraîneurs (thyroxine, triiodothyronine et diiodotyrosine) repérées grâce à la révélation par la ninhydrine, sont indiquées sur les graphiques, ainsi que la distance du front de migration. La radioactivité, lue en ordonnée, est exprimée en coups/minute. La ligne « 2 s » représente le niveau de 2 écart-type au-dessus du mouvement propre pour un seul comptage. Certains groupements (pseudo-pics) d'activité juste inférieure à ce niveau de « 2 s » (sur plusieurs comptages contigus) peuvent donner cependant une indication qualitative.

2° *Analyse histologique du tissu thyroïdien.*

Les critères d'observation microscopiques suivants nous ont permis d'établir un certain nombre de types histologiques:

a) *homogénéité des aspects structuraux;*

b) *diamètre moyen des vésicules;*

Nombre approximatif par champ au 40° (réticule);

- c) *colloïde* : absence complète (ou presque);
 présence: densité,
 figures de résorption;
- d) *forme et taille de la lumière* (aspect festonné ou lisse);
- e) *épithélium* :
 hauteur: plat, cubique, cylindrique;
 position du noyau: basal, médian, apical;

	TYPE 1	TYPE 2	TYPE 3	TYPE 4
Homogénéité des aspects structuraux.	+	- ou +	+ ou +	+
Diamètre moyen des vésicules.	Très grandes (120 à 150)	Assez grandes (50 à 100)	Petites (50)	Très petites (30 à 40)
Colloïde.	Présence Peu dense Craquelée.	Absence totale ou sub-totale.	Présence Assez dense.	Présence Densité moyenne.
Forme et taille de la lumière.	Lisse.	Assez lisse, parfois festonnée.	Lisse.	Lisse.
EPITHELIUM	Hauteur.	Plat.	Cubique ou cylindrique bas.	Cubique.
	Position du noyau.	Occupe toute la hauteur.	Médian, basal ou variable.	Médian ?
	Taille du noyau	Assez régulier (petit).	En général réguliers et assez gros.	Anisocaryose qq. noyaux pycnotiques.
		A peine visible.	Peu dense.	Assez dense.
Capillaires interstitiels.	Collabés.	Non congestifs	Collabés ou peu congestifs	<u>Très congestifs.</u>
STROMA CONNECTIF	Importance	Très important.	Peu important.	Assez important.
	Densité.	Hyalin. Pas d'infiltrats.	Collagène, sans infiltrats.	Collagène, sans infiltrats

taille du noyau: figures anormales, mitoses;
 cytoplasme: colorabilité; densité;
 présence de vacuoles: leur situation;
 présence de granules: leur siège;
 présence de pigment;

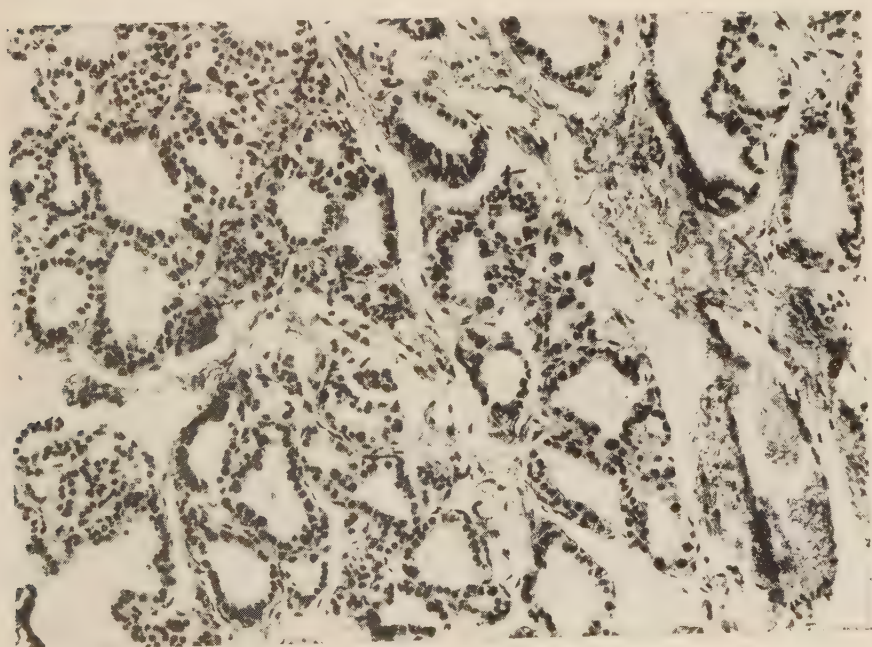
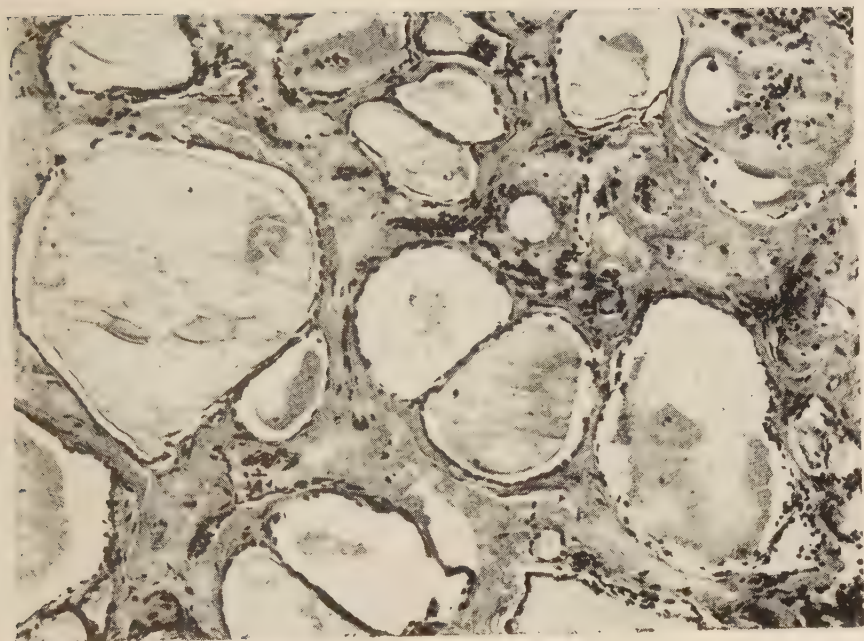
- f) *vascularisation capillaire* : capillaires collabés ou congestifs;

Type histologique 1: (obs. 10). Gr. $\times$ 160.

Aspect macrovésiculaire. Colloïde craquelée. Epithélium plat. Stroma conjonctif très important et hyalinisé. Noyaux épithéliaux interstitiels.

Type histologique 2: (obs. 9). Gr. $\times$ 160.

Vésicules assez grandes, mais vides de colloïde. Epithélium un peu festonné. Noyaux réguliers et assez gros. Stroma peu important. Présence de cellules interfolliculaires.

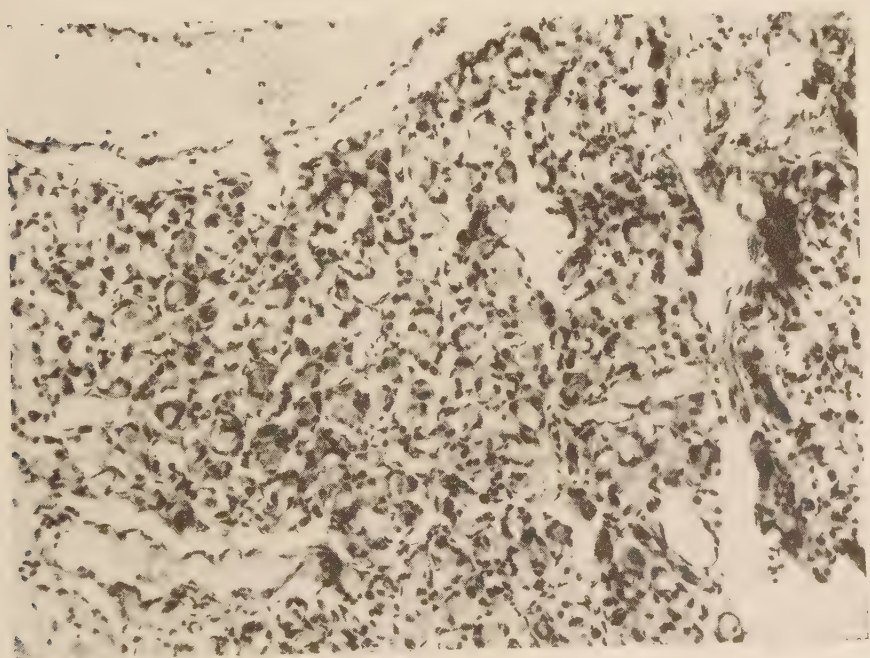
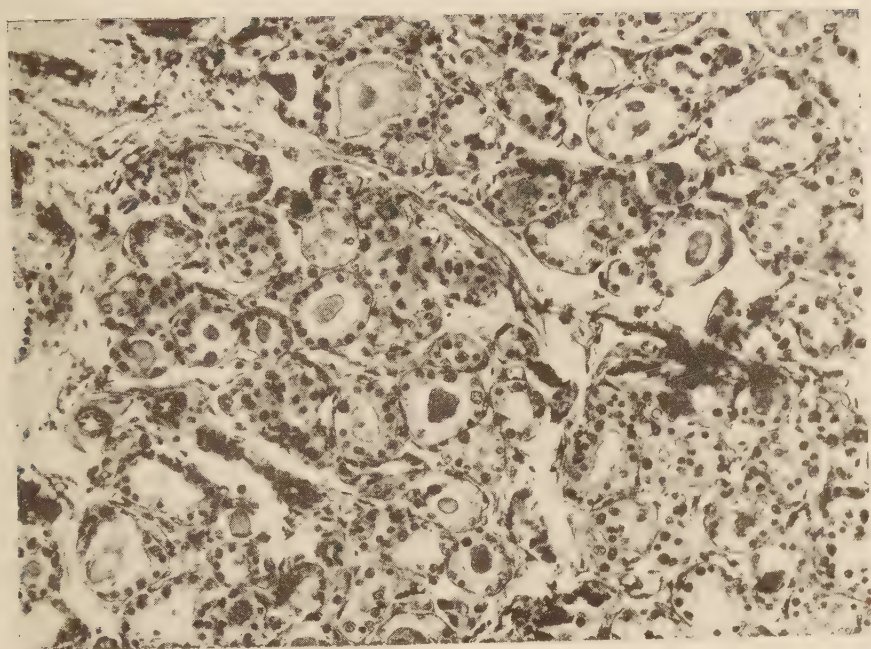


Type histologique 3 (le plus fréquent): (obs. 15). Gr. $\times$ 160.

Petites vésicules. Présence de colloïde assez dense. Épithélium lisse. Anisocaryose. Stroma assez important. Pas de cellules interfolliculaires.

Type histologique 4: (obs. 4). Gr. $\times$ 160.

Diffère du précédent par l'existence de capillaires interstitiels très congestifs.



g) *stroma conjonctif* :

son importance ;
sa densité (hyalin ; scléreux ; infiltrats).

Les variétés histologiques ont été classées en quatre types différents, numérotés de 1 à 4. Le tableau de la page suivante donne la signification histologique du numéro de la classification.

OBSERVATION n° 1

BIG... Patricia, née le 12 novembre 1962.

Antécédents familiaux.

Contrée d'origine : Ardennes.

Un frère et une sœur de la grand-mère maternelle sont considérés comme myxoédémateux. Une autre sœur est goitreuse. La mère de Patricia a fait un avortement spontané à 6 semaines de grossesse, en 1961.

Antécédents personnels.

Grossesse normale. Poids de naissance : 3,200 kg. Ictère néonatal apparu au 3^e jour, de courte durée. Lanugo important à la naissance qui ne tombe que tardivement, vers le 2^e mois. La courbe de poids n'est pas suivie, mais la mère ne note pas de difficultés d'élevage : en particulier, pas de troubles de la succion. Pas de constipation dans les premiers mois.

Diagnostic.

Première hospitalisation le 24-9-1963, c'est-à-dire à 11 mois environ. Les parents s'inquiètent d'une séborrhée persistante, en même temps que de la somnolence de l'enfant qui ne pleure pas et paraît constamment endormie.

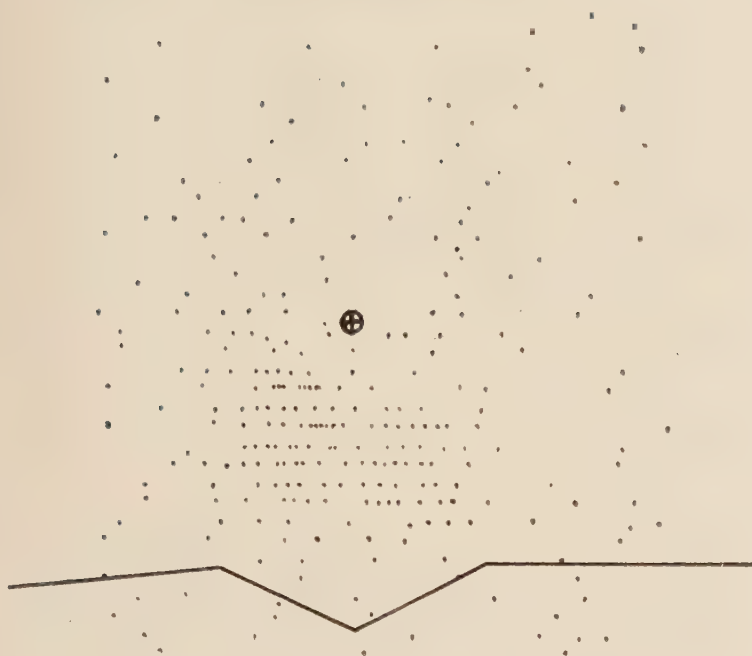
Le développement staturo-pondéral est ralenti, puisque le poids, de 6,200 kg à 7 mois, n'est que de 7,630 kg à 11 mois.

Le retard psycho-moteur est aussi évident : l'enfant ne se tient pas assise ; toutefois, elle sourit fréquemment et tend les bras vers sa mère. Les cris sont rares mais de forte intensité.

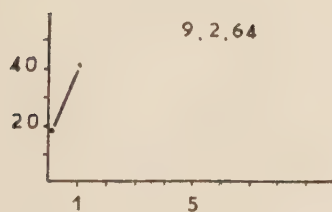
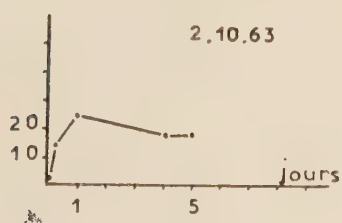
La morphologie est évocatrice :

cheveux secs, clairsemés et cassants ; teint blafard ; yeux plissés ; élargissement de la base du nez ;

Scintigramme



Fixation thyroïdienne



la macroglossie est manifeste: la bouche entr'ouverte découvre souvent une langue volumineuse;

pas de dents;

la peau est sèche, mais non squameuse;

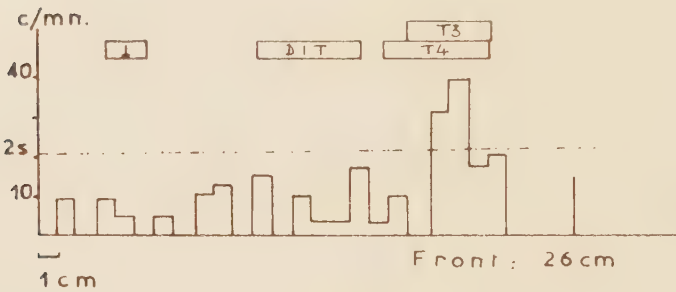
les muscles des membres inférieurs sont hypertrophiés, surtout ceux du mollet;

la voix est légèrement rauque.

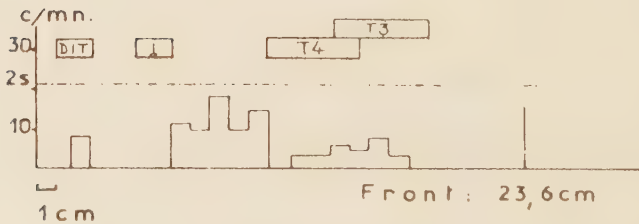
Les troubles fonctionnels sont réduits à des éructations assez fréquentes et les troubles généraux à une anorexie.

La trachée n'est pas perçue « à nu », à la palpation.

Chromatographie plasmatique



Phase acide



Phase basique

Les examens paracliniques confirment le diagnostic:

pas de point d'ossification au poignet;

pas de point fémoral supérieur;

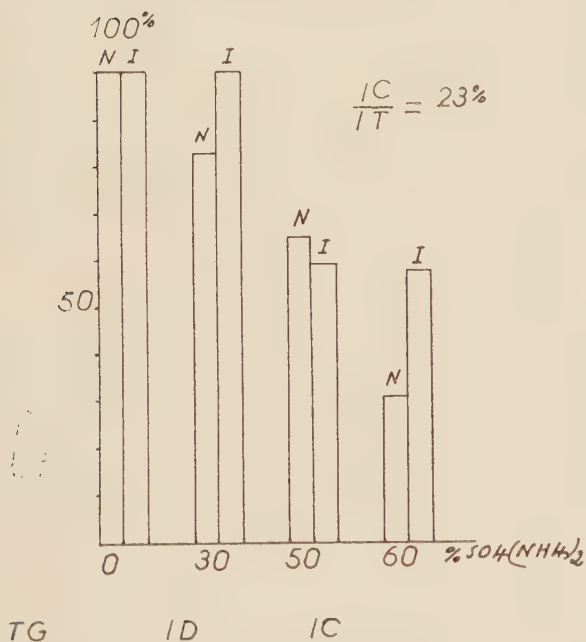
anémie hypochrome à 3 200 000 globules rouges;

cholestérol sanguin: 2,65 g/l,

Fixation au cou le 2-10-1963.

1^{re} heure : 3 %
 4^e heure : 14 %
 1^{er} jour : 24 %
 4^e jour : 18 %
 5^e jour : 18 %

Etude biochimique du contenu thyroïdien
 Composition protéique



Analyse chromatographique

DIT en excès sur MIT — pas d'iodothyronines — iodures

La photoscintigraphie montre une glande en place, homogène, de volume sensiblement normal, étant donné l'âge de l'enfant. Un traitement par extrait thyroïdien, à doses progressives, est instauré. Son effet est rapidement bénéfique, sur le plan psycho-moteur comme sur le plan morphologique. Il est interrompu pour la réalisation des investigations complémentaires.

Résultats des investigations complémentaires (février 1964).

Iode 127 plasmatique total: 5,1 microgrammes/100 cm³;
iode 127 retenu par un Sephadex: 1,5 microgramme/100 cm³;
absence d'anticorps antithyroïdiens sériques (immunofluorescence; BOYDEN);

fixation: 1^{re} heure: 18,3 %

1^{er} jour : 41 %

poids de la glande (d'après le scintigramme): 3 à 4 grammes;

épreuve au thiocyanate (sur glande restante): négative;

PB ¹³¹I (taux de conversion): 62 %.

BE ¹³¹I: 52 % de la radioactivité plasmatique.

Extraction difficile en 5 reprises, avec extraction maximale à la troisième (17,5 %).

Chromatographie de l'extrait butanolique plasmatique: difficilement interprétable en raison de la faible radioactivité. Un pic de faible intensité, voisin du front en phase acide, est situé en phase basique entre les iodures et les thyronines. Il correspond à un corps iodé dont les constantes de migration sont différentes de celles des entraîneurs.

Analyse biochimique du contenu thyroïdien.

La thyroïde ne renferme que de faibles quantités de thyroglobuline (TG), à côté d'un excès d'iode non protéique (ID). Le rapport de l'iode corpusculaire (non extrait par le soluté de chlorure de sodium) à l'iode total est élevé (23 %).

L'analyse chromatographique de l'hydrolysate montre un excès de DIT sur MIT ainsi que sa richesse en iodures.

Etude histologique.

Le fragment de parenchyme thyroïdien est remanié par une fibrose interstitielle, surtout collagène, augmentant la lobulation. Ce tissu fibreux est néanmoins relativement vasculaire et, en particulier, les artérioles sont assez nombreuses.

Le parenchyme noble est formé de vésicules de petites dimensions tassées les unes contre les autres, revêtues par un épithélium cubique parfois irrégulier (quelques noyaux très volumineux) et ne contenant que rarement un peu de colloïde extrêmement dense et chromophile. Beaucoup de ces vésicules ont une cavité pratiquement virtuelle ou même totalement absente.

En certaines zones, le parenchyme n'apparaît même plus que comme des travées présentant de ci, de là, des cavités à contenu

colloïde; aspect assez voisin de celui des thyroïdites granulomateuses;

l'histologie glandulaire se rapproche du type 3 de notre classification.

Le test à la DIT n'a pas été réalisé.

En résumé, hypothyroïdie avec glande en place, de volume normal et même un peu élevé pour l'âge. Le trouble de l'hormonosynthèse semble se situer au niveau de la « condensation » des iodotyrosines. Les corps iodés libérés par la glande ne correspondent pas à des hormones thyroïdiennes, ni à des iodotyrosines, comme le montre l'importance du résidu non extractible par le butanol et la chromatographie de l'extrait butanolique. Cette anomalie de l'hormonosynthèse est probablement de cause génétique (antécédents familiaux) et s'accompagne d'un défaut de production de thyroglobuline.

OBSERVATION n° 2

CHA... Colette, née le 19 mars 1954.

Antécédents familiaux.

Née à terme. Accouchement normal. Poids de naissance: 2,200 kg. Sortie à 1 mois de chambre chaude. Pèse alors 3,00 kg. On ne sait pas s'il y a eu un ictère néo-natal intense ou prolongé.

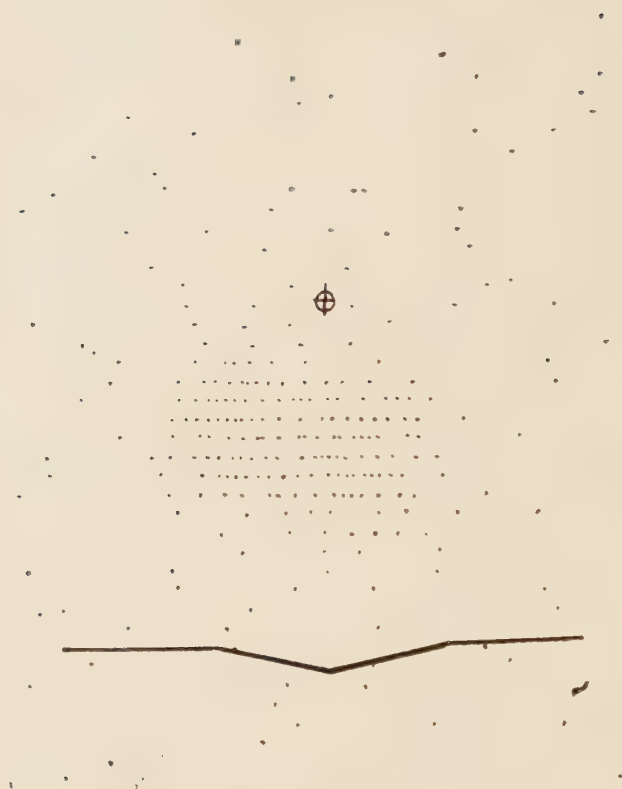
Premiers signes.

Vers l'âge de 18 mois: retard de marche.

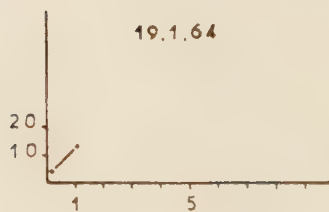
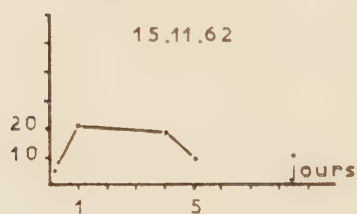
Diagnostic.

Porté vers l'âge de 28 mois: enfant paresseuse; n'a marché que vers 3 ans. N'a parlé que vers 3-4 ans. Pas de retard dentaire, d'après les parents. Pas de pâleur notable. Constipation. Cheveux toujours secs et clairsemés. Traitement par les extrait thyroïdiens depuis l'âge de 3ans. D'abord 5 cg, puis 15, puis 10. Le traitement est suivi de façon très irrégulière. Premier séjour dans le Service le 6 octobre 1962, à l'âge de 8 ans et demi. Retard staturo-pondéral: taille: 100 cm; poids: 17,300 kg. La peau est sèche, pâle et jaunâtre. Il existe des troubles phanériens, mais pas de cyanose des extrémités. Séborrhée. Le retard dentaire est, cette fois, apparent. On note une hypotonie abdominale, une hernie ombilicale, une hypertrophie musculaire, une ensellure de la base du nez. Pas de

Scintigramme



Fixation thyroïdienne

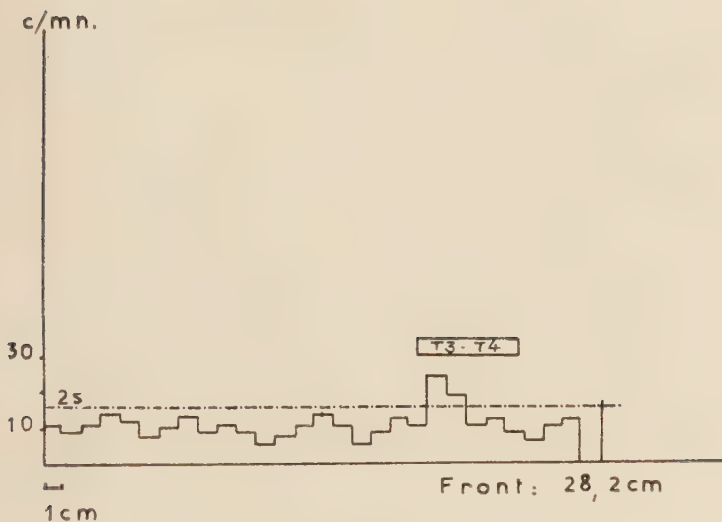


trachée « à nu ». Retard psycho-moteur; enfant apathique; parle avec difficulté, ne sait pas lire; est d'un niveau scolaire nul. Age mental = 3 ans.

Les examens paracliniques sont concordants:

hypercholestérolémie à 3,24 g/l;
âge osseux: à peine deux ans;
ostéopétrose de la base du crâne.

Chromatographie plasmatique



Phase acide

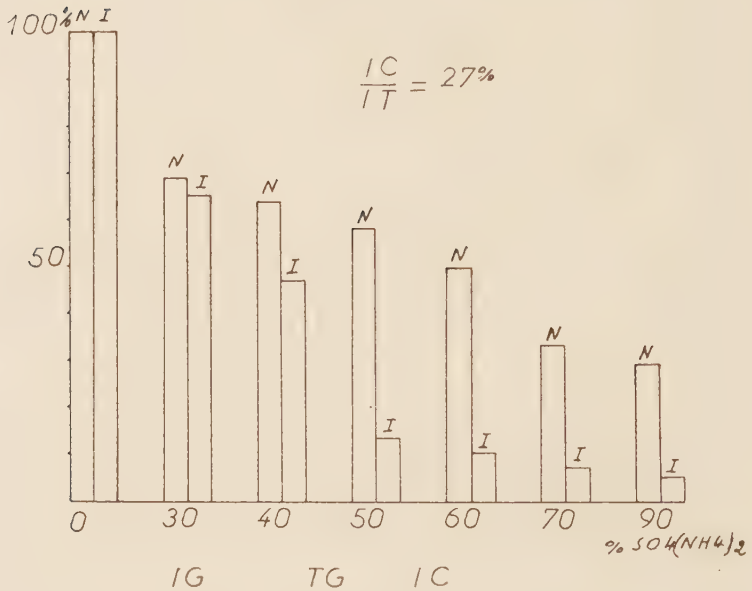
Fixation thyroïdienne d' ^{131}I , le 15 novembre 1962.

1 ^{re} heure :	5,7 %
4 ^e heure :	7,6 %
1 ^{er} jour :	21 %
4 ^e jour :	18 %
5 ^e jour :	9 %

La photoscintigraphie montre une glande dont la position est normale. Son volume paraît faible. On porte donc le diagnostic de myxœdème congénital avec glande en place, et on prescrit un traitement par extrait thyroïdien, à doses progressives, jusqu'à 15 cg par jour. L'enfant est revue au cours de consultations ultérieures, et la dose d'extrait est amenée à 20 cg par jour.

Le résultat est médiocre sur le plan morphologique, mauvais sur le plan mental. L'âge osseux est de 8 ans pour un âge réel de 10 ans en 1964.

Etude biochimique du contenu thyroïdien
(Thymus et un peu de thyroïde)
Composition protéique



Analyse chromatographique non réalisée

Résultats des investigations complémentaires (janvier 1964).

Absence d'anticorps antithyroïdiens sériques (immunofluorescence; BOYDEN);

fixation: 1^{re} heure: 6 %

1^{er} jour : 14 %

poids de la glande (d'après le scintigramme): 3 à 4 grammes;

épreuve au thiocyanate de Na: négative;

BE ^{131}I : 66 % de la radioactivité plasmatique;

chromatographie de l'extrait butanolique plasmatique: difficilement interprétable en raison de la très mauvaise radioactivité. On ne retrouve en bain acide qu'un faible pic pouvant correspondre à T₄.

Analyse biochimique du fragment thyroïdien par biopsie.

Le fragment prélevé renferme de grandes quantités de protéines non halogénées, ce qui confirme l'examen histologique montrant que le tissu prélevé est très riche en thymus. Néanmoins, la petite quantité de parenchyme thyroïdien extirpé contient de la thyroglobuline (TG) accompagnée d'une autre iodoglobuline (IG).

Par suite de la faible radioactivité du prélèvement, constitué essentiellement par du thymus, les essais chromatographiques n'ont pu être entrepris.

Etude histologique.

Le prélèvement est composé par deux tissus différents, dont aucun ne correspond à la thyroïde : il s'agit :

1° de thymus, en voie d'involution ;

2° d'une glande parathyroïde, à structure endocrine parfaitement normale, mais composée exclusivement de cellules claires de petite taille.

Il est regrettable que le prélèvement biopsique n'ait contenu qu'une faible quantité de tissu thyroïdien, lequel était situé dans le plus volumineux fragment utilisé pour l'analyse biochimique.

La présence de thymus en avant d'une glande thyroïde dont la projection se fait en situation strictement normale peut paraître aberrante chez une enfant de 10 ans. Elle pose le problème d'une ectopie thymique associée au trouble de l'hormonosynthèse thyroïdienne.

• Le test à la DIT est négatif (décembre 1963).

En résumé, hypothyroïdie avec glande en place, hypotrophique, à fixation peu élevée, ne libérant dans le plasma que de petites quantités de produits iodés (PBI bas). Ces derniers ne semblent pas correspondre à des hormones thyroïdiennes, car la fraction non soluble dans le butanol est élevée.

La colloïde contient de la thyroglobuline, peut-être associée à d'autres protéines iodées.

OBSERVATION n° 3

COL... Pascale, née le 8 septembre 1957.

Antécédents familiaux.

Aucun antécédent thyroïdien.

Antécédents personnels.

Accouchement normal. Poids de naissance 3,300 kg. Ictère physiologique durant 3 jours.

Premiers signes.

Depuis sa naissance, les parents ont remarqué son apathie. Elle ne manifeste aucun intérêt pour le monde extérieur. Son cri est rauque. Son anorexie est discrète, mais la constipation rebelle.

Diagnostic.

A 1 an (poids : 9,600 kg, taille : 65 cm), elle présente un nanisme dysharmonieux avec membres courts et tronc large. L'infiltration tégumentaire est importante, la peau jaune et sèche. Les cheveux sont rares. La face, bouffie, a des traits grossiers. La fontanelle est largement ouverte, la langue énorme. Pas de hernie ombilicale. Les masses musculaires des jambes sont hypertrophiées. L'hypothermie est nette. L'enfant s'alimente facilement mais la constipation est opiniâtre. Le développement psycho-moteur est insuffisant : elle tient sa tête mais ne reste pas assise ; l'âge mental est voisin de 4 mois. Aucune dent.

Des examens paracliniques confirment le diagnostic d'hypophyroidie :

cholestérol à 2,85 g/l ;
anémie hypochrome à 3 400 000 globules rouges ;
poignet vide de points d'ossification ;
aux membres inférieurs, seul existe le point fémoral inférieur dysgénétique ;

l'iodémie totale est de 1 860 gammas pour 100 cm³ de plasma (technique de FELLEBERG modifiée) ; l'iodémie protéique est de 7 gammas (technique de NATHAN-TALBOT).

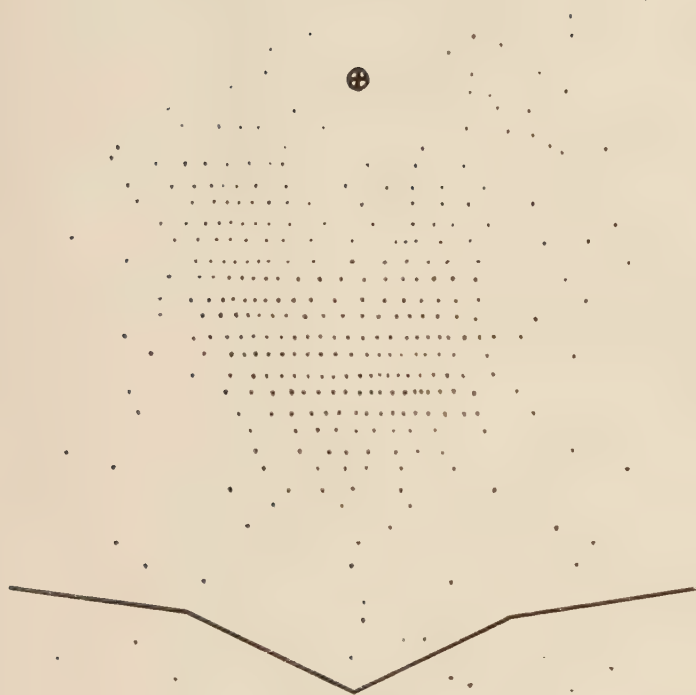
Fixation thyroïdienne le 30 septembre 1958.

1 ^{re} heure :	7,4 %
1 ^{er} jour :	20 %
2 ^e jour :	11,5 %
3 ^e jour :	8,3 %
4 ^e jour :	2,3 %

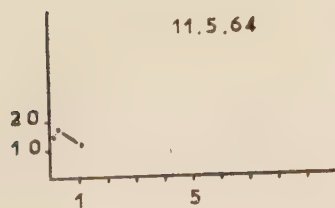
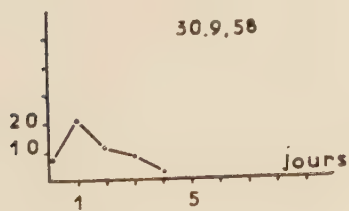
La période biologique est de 1,8 jour. Le taux de conversion est de 15 % le premier jour ; de 43 % le troisième jour. La glande thyroïde est en position normale .

Le traitement est commencé par extrait thyroïdien à doses progressives jusqu'à 10 cg par jour.

Scintigramme



Fixation thyroïdienne



Evolution.

A 1 an et cinq mois (poids: 10,320 kg; taille: 78 cm), le facies est normal, mais il persiste un retard psycho-moteur net. L'enfant ne se tient pas assise. La fontanelle est large de 6 cm; les mem-



bres inférieurs ont une incurvation rachitique. On trouve 2 dents, 2 points d'ossification au poignet. Les tests psycho-moteurs montrent, pour une motricité de neuf mois, une adaptabilité de huit mois. Le taux du cholestérol est de 1,61 g/l.

A 2 ans et dix mois (poids: 14,500 kg; taille: 94 cm), le développement staturo-pondéral est satisfaisant. L'âge osseux est de 3 ans; l'âge mental de 2 ans et trois mois. Malheureusement, l'enfant présente une *surdité* grave, et doit être placée dans une Ins-



titution de jeunes Sourds. On poursuit le traitement à la dose de 15 cg d'extrait thyroïdien par jour.

A 4 ans (poids: 15,300 kg; taille: 103 cm), il n'y a plus de signes de myxœdème. L'âge osseux est de 4 ans; l'âge mental de 3 ans et demi.

L'enfant est revue à l'âge de 6 ans et demi, pour investigations complémentaires. Son niveau mental est satisfaisant, ainsi que son développement physique (poids: 22 kilos; taille, 1,24 m). Pas de retard de maturation osseuse.

Résultats des investigations complémentaires (mai 1964).

Iode 127 plasmatique total: 4,3 microgrammes/100 cm³.

Iode 127 retenu sur Sephadex: 2,7 microgrammes/100 cm³.

Présence d'une faible quantité d'anticorps anticytoplasmiques décelables par la méthode d'immunofluorescence dans le sang de l'enfant. La même méthode permet de détecter un très faible taux d'anticorps anticolloïde dans le sang maternel.

Fixation thyroïdienne (11-5-1964).

1^{re} heure: 16 %

2^e heure: 18 %

1^{er} jour : 12 %

Poids de la glande, d'après le scintigramme: environ 9 grammes.

Epreuve au thiocyanate de potassium, sur glande restante: négative.

PB ¹³¹I (taux de conversion) à la 24^e heure: 32 %.

BE ¹³¹I à la 24^e heure: 65 % de la radioactivité plasmatique.

Chromatographie de l'extrait butanolique du plasma: la présence de thyronines est possible, mais celle d'iodures ou de composés iodés « anormaux » certaine. La radioactivité plasmatique est élevée.

L'analyse histologique montre un tissu thyroïdien constitué par des vésicules dispersées dans un stroma conjonctivo-vasculaire assez abondant et lâche.

Ces vésicules sont de taille variable, bordées par un épithélium cubique bas, très plat, dont les noyaux sont irréguliers, parfois très volumineux et hyperchromatiques.

Elles sont généralement remplies par une colloïde acidophile relativement dense, ne présentant que peu de figures de résorption.

On observe quelques petits îlots épithéliaux pleins formés de cellules irrégulières.

Le conjonctif interstitiel est très abondant, le collagène lâche. Il renferme de nombreuses artérioles et veinules. Les capillaires intervésiculaires sont peu apparents, plutôt collabés. Aucune inflammation interstitielle.

Ceci correspond sensiblement au type 3 de notre classification.

Le test à la DIT est négatif (juin 1964).

En conclusion, la glande de cette hypothyroïdienne est un peu augmentée de volume et fixe presque normalement l'iode radioactif. La fuite iodée est rapide. Les composés libérés sont certainement différents, pour la majeure partie, des hormones thyroïdiennes. Une surdité de perception a été reconnue vers l'âge de deux ans et demi et demeure inexpliquée. Les protéines glandulaires n'ont pas été étudiées. Un très faible taux d'anticorps anticytoplasmiques a été décelé dans le sérum de l'enfant par la méthode d'immunofluorescence.

OBSERVATION n° 4

DEL... Jacques, né le 14 juillet 1958.

Antécédents familiaux.

Mère goitreuse présentant de petits signes d'hyperthyroïdie. Deux cousines du côté paternel sont également goitreuses. Un frère, plus âgé, est bien portant.

Antécédents personnels.

Durant la grossesse, la mère a été en contact au cours de la sixième semaine avec un malade atteint de rubéole, sans la contracter elle-même. Elle n'a pris aucun médicament durant cette période. Accouchement à terme. Poids de naissance: 2,500 kg. Dès les premières heures, ictère qui dure 4 jours. Nourri au sein jusqu'à six mois.

Premiers signes.

Dès le 3^e mois, on remarque l'anorexie de cet enfant, ses fréquentes fausses routes alimentaires, et sa constipation. Il ne pleure jamais. Ses parents se félicitent de son calme. Ils ne commencent à s'inquiéter que vers le 10^e mois, car leur fils ne prend plus de poids et ne se tient pas assis.

Diagnostic.

A 11 mois (poids: 7,100 kg), il est hospitalisé dans le service. Il présente une morphologie myxœdémateuse typique: facies caractéristique, avec teint jaunâtre et infiltration des téguments, cheveux secs, hernie ombilicale, hypertrophie des muscles des membres, hypothermie aux environs de 36°. Ces signes sont cependant modérés dans l'ensemble.

Le poignet est vide. Il n'y a pas de point épiphysaire fémoral supérieur. Les points du genou sont du volume d'une lentille et irréguliers. L'ostéopétrose de la base du crâne est nette. Le retard psychique l'est aussi avec somnolence et désintéressement envers l'entourage. Le taux du cholestérol est de 2,78 g. Une épreuve de fixation à l'iode radioactif est faite avec une dose de 15 microcuries.

Fixation :

1 ^{re} heure :	10 %
1 ^{er} jour :	40 %
2 ^e jour :	37 %
3 ^e jour :	28 %

La période biologique est de 3 jours.

La recherche directionnelle montre que la glande thyroïde est en position normale.

Malgré les résultats normaux de la fixation, les signes biologiques, cliniques et radiologiques sont suffisamment évocateurs d'un myxoedème pour que le traitement soit commensé. On donne de l'extrait thyroïdien à doses progressives de 1 cg à 8 cg par jour.

Evolution.

A 1 an: première dent.

A 1 an et onze mois (poids: 9,650 kg; taille: 80 cm), les signes morphologiques ont disparu. Le transit digestif est normal. Il a 20 dents. Son âge osseux est de 1 an. Il se tient debout avec appui, mais ne marche pas. L'âge mental est identique à l'âge réel. Il est animé et même agité. On donne 10 cg d'extrait thyroïdien par jour.

A 2 ans et trois mois (poids: 10,500 kg), la maturation osseuse est de 2 ans. Le traitement est interrompu.

A 2 ans et quatre mois (poids: 12,400 kg; taille: 83 cm), l'examen clinique est normal. Le taux de cholestérol est de 3,07 g/l.

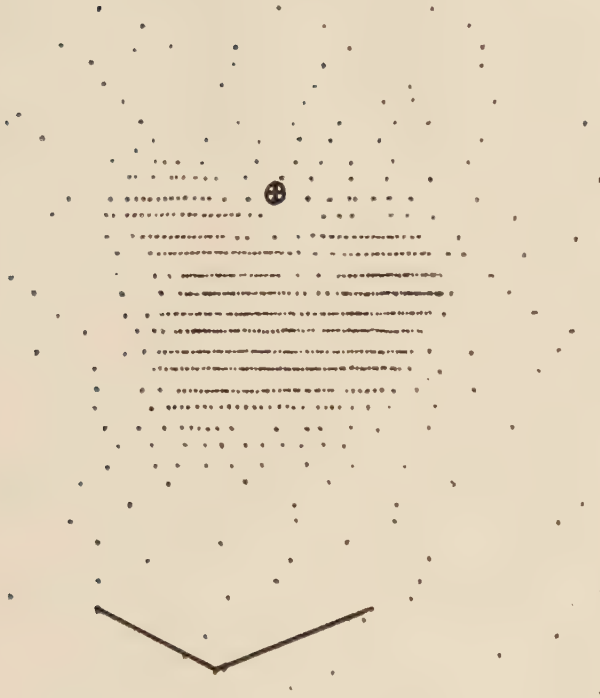
Une nouvelle épreuve à l'iode radioactif est faite à cet âge :

Fixation :

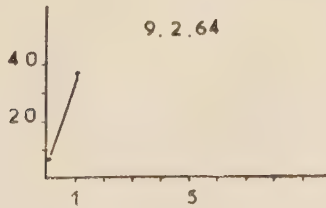
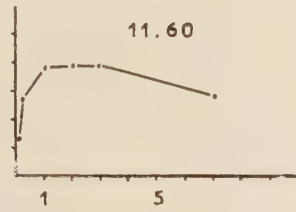
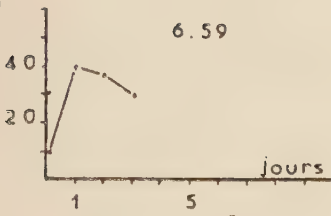
1 ^{re} heure :	13 %
4 ^e heure :	26 %
6 ^e heure :	28 %
1 ^{er} jour :	38 %
2 ^e jour :	38 %
3 ^e jour :	38 %
7 ^e jour :	27 %

Le maximum est donc relativement stable avec, secondairement, une fuite iodée rapide.

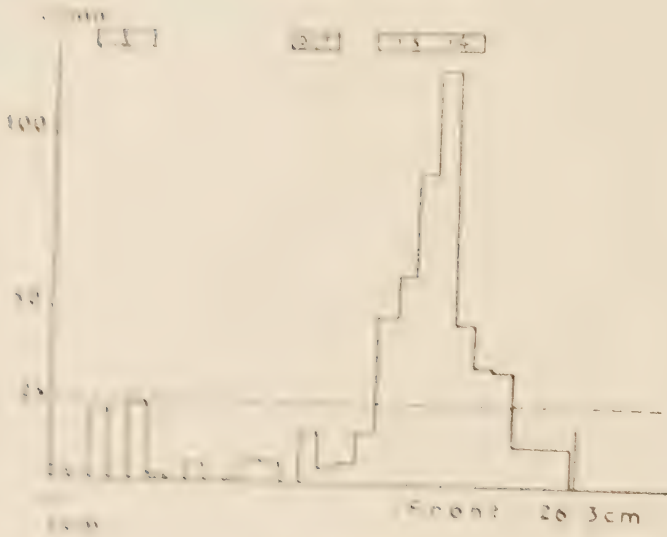
Scintigramme



Fixation thyroïdienne



Chromatographie plasmatique



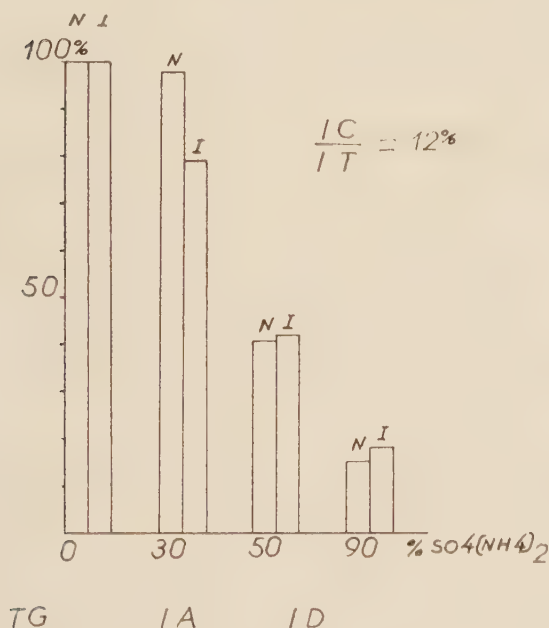
Phase basique

Le taux de conversion est de 73 % le premier jour et le PB ^{131}I correspond à 8,6 % de la dose bue par litre de plasma.

A 3 ans (poids: 11,500 kg; taille: 92 cm), l'âge osseux est normal. L'âge mental est de 2 ans et demi.

L'enfant est revu à l'âge de 6 ans pour investigations complémentaires. Il mesure 1,10 m et pèse 18,200 kg. Son âge mental est d'environ 5 ans. Il est gaucher. Le traitement par extrait thyroïdien (12 cg par jour) est suivi régulièrement.

Etude biochimique du contenu thyroïdien
Composition protéique



Analyse chromatographique
DIT en excès sur MIT — pas d'iodothyronines — iodures

Résultats des investigations complémentaires (février 1964).

iode 127 plasmatique total: 1,8 microgramme/100 cm³;

iode 127 retenu sur Sephadex: 0,3 microgramme/100 cm³;

absence d'anticorps antithyroïdiens sériques (immunofluorescence; BOYDEN);

fixation thyroïdienne :

1^{re} heure : 7,3 %
1^{er} jour : 36,8 % ;

poids de la glande, d'après le scintigramme : environ 9 g ;
épreuve au thiocyanate de potassium, sur glande restante :
douteuse. La chute de la radioactivité atteint 30 % de la radioactivité initiale ;

PB ¹³¹I, à la 24^e heure (taux de conversion) : 28,1 % ;
à la 48^e heure (taux de conversion) : 48 % ;

BE ¹³¹I, à la 24^e heure : 82 % de la radioactivité plasmatique ; extraction facile ;

chromatographie de l'extrait butanolique du plasma : présence de corps iodés dont la migration n'est pas superposable à celles des iodothyronines. Il pourrait s'agir, en partie, d'iodures ;

analyse biochimique du contenu thyroïdien.

L'iode thyroïdien est caractérisé par la présence de thyroglobuline (TG) et d'iode albuminique (IA), accompagné d'iode dialysable (ID). Le rapport $\frac{IA}{ID}$ est de 12 %, donc assez faible.

A l'analyse chromatographique, l'hydrolysate ne renferme pas d'iodothyronines, mais des tyrosines, avec un excès de DIT sur MIT ; il est riche en iodures ;

analyse histologique.

Le fragment biopsié comporte surtout du tissu collagène banal avec d'assez nombreux vaisseaux, artériolaires et veineux. On y trouve cependant des vestiges glandulaires qui n'ont plus qu'une apparence thyroïdienne lointaine. En effet, ils sont constitués par des cellules petites, le plus souvent cubiques à cytoplasme assez clair et à noyau irrégulier. Elles présentent un arrangement acineux ou vésiculaire parfois seulement ébauché, sans cavité véritable. On trouve néanmoins parfois de véritables cavités contenant une gouttelette de colloïde particulièrement basophile.

La vascularisation capillaire entre ces formations épithéliales est très abondante. Il n'existe aucun phénomène inflammatoire au niveau du stroma.

Cette structure histologique correspond au type 4 de notre classification.

Le test à la DIT est négatif (janvier 1964).

En résumé, hypothyroïdie avec glande en place, de volume un peu supérieur à la normale, à fixation élevée et libérant dans le plasma des produits iodés paraissant différents des hormones thyroïdiennes. Il pourrait s'agir en partie d'iodures parce que l'épreuve au thiocyanate est douteuse et que l'on trouve des iodures en assez grande quantité à la chromatographie de l'hydrolysat thyroïdien.

A côté de la thyroglobuline, on met en évidence dans la glande une albumine iodée ainsi que de l'iode dialysable.

L'existence d'un petit goitre chez la mère plaiderait en faveur d'une cause génétique.

OBSERVATION n° 5

DEL... Nadine, née le 26 juillet 1956.

Antécédents familiaux.

Notion de consanguinité chez les parents.

Antécédents personnels.

Accouchement ayant duré 15 heures. Poids de naissance: 4,250 kg. Pas de réanimation, mais difficultés respiratoires au cours des premiers jours. On pense à une diphtérie nasale ou à une obstruction par des végétations adénoïdes. Nourrie au sein durant 3 mois. *Premiers signes.*

Dès les premières semaines, la macroglossie est notée, ainsi que l'anorexie et la constipation. La prise de poids est lente.

A huit mois, les parents remarquent son retard psycho-moteur. Elle n'est pas vive et se désintéresse de ses jouets.

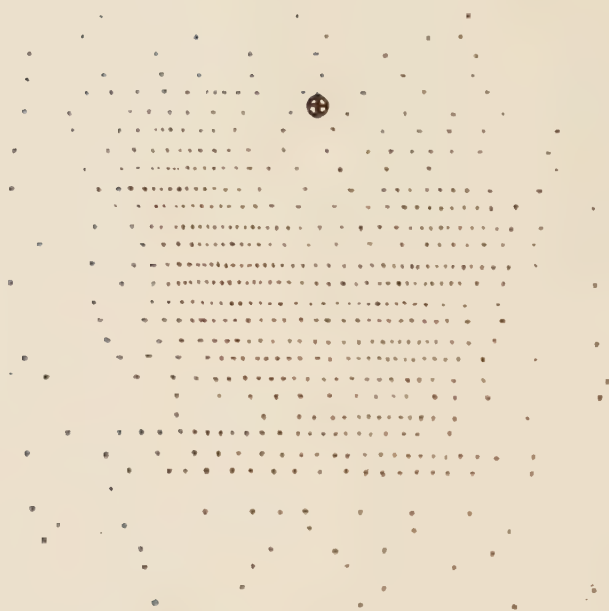
Diagnostic.

A dix mois et demi (poids: 8,900 kg), elle est hospitalisée dans le Service. Le myxoédème est évident, le visage est infiltré avec occlusion des paupières. La macroglossie empêche la fermeture de la bouche. Le cri est rauque. On note une hernie ombilicale. L'enfant est à la fois endormie et irritable. L'électroencéphalogramme est normal. L'âge osseux est de trois mois. Il n'y a pas de point épiphysaire fémoral supérieur; le point fémoral inférieur est gros comme une lentille et dysgénétique. Le taux du cholestérol est de 2,08 g. Il existe une anémie à 2 120 000 globules rouges. L'épreuve à l'iode radioactif est faite avec une dose de 100 microcuries:

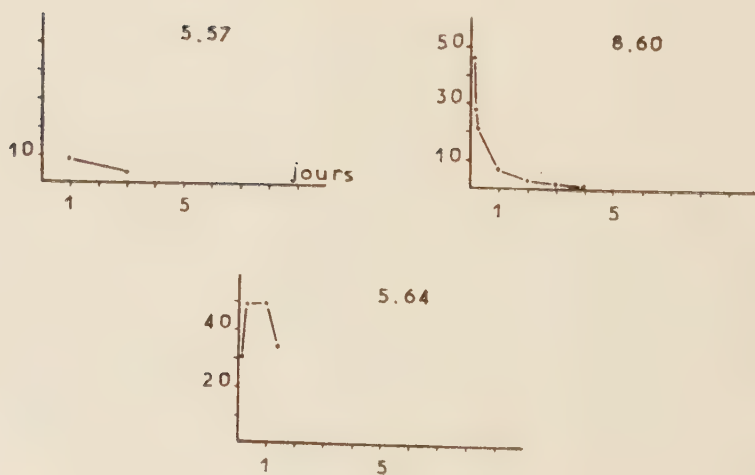
Fixation:

1 ^{er} jour:	9	%
3 ^e jour:	3,5	%

Scintigramme

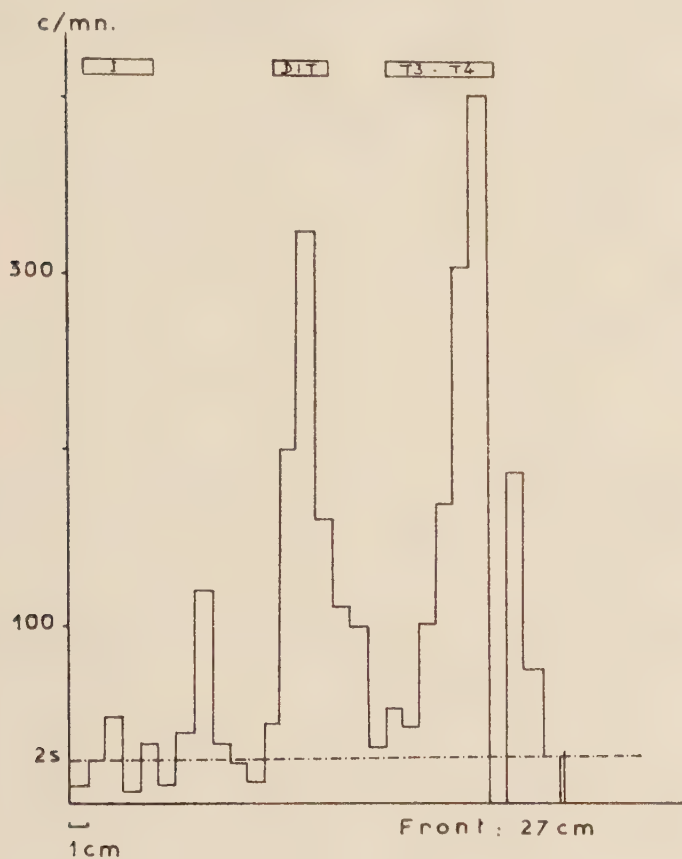


Fixation thyroïdienne



La recherche directionnelle montre une glande symétrique en position normale. Le traitement est commencé avec de la triiodothyronine à doses progressives: 12,5 gammas, puis jusqu'à 37,5 gammas par jour, associée à la vitamine D et au fer.

Chromatographie plasmatique



Phase acide

Evolution.

A un an (poids: 8,200 kg; taille: 70 cm), l'infiltration a disparu. L'enfant a bon appétit, elle n'est plus constipée. Elle reste pâle et n'a pas de dent. L'éveil psychique est lent.

A un an et deux mois (poids: 3,120 kg), la langue est épaisse mais la voix normale. Les progrès psycho-moteurs sont modes-

tes. Elle ne se tient pas assise, mais est agitée et s'intéresse à son entourage. L'âge osseux est de 9 mois. Elle n'a pas de dent. Le taux de cholestérol est de 1,52 g. L'anémie a disparu: 4 400 000 globules rouges. Elle est ensuite régulièrement suivie et traitée par la triiodothyronine à doses progressives.

A trois ans et onze mois (poids: 20,400 kg; taille: 105 cm), le visage reste en « pleine lune » et la peau est épaisse. L'âge osseux est de 3 ans et six mois. Elle a vingt dents. L'âge mental reste aux environs d'un an et six mois.

L'apathie est entrecoupée de cris stridents. Cholestérol: 1,52 g/l. Le même traitement est continué. On l'interrompt pour une nouvelle épreuve à l'iode 131.

Fixation :

1 ^{re} heure :	45	%
4 ^e heure :	28	%
6 ^e heure :	21	%
1 ^{er} jour :	7,2	%
2 ^e jour :	2,2	%
3 ^e jour :	1,42	%
4 ^e jour :	0,96	%

La période biologique est inférieure à 1 jour. La recherche directionnelle montre que la glande thyroïde est bien en place. Le taux de conversion est de 22 %, pour un PB ¹³¹I de 0,42 % par litre de plasma le premier jour.

Le 15 novembre 1960 (4 ans et demi), une biopsie thyroïdienne est pratiquée. Le fragment thyroïdien est composé d'un certain nombre de petits lobules glandulaires que séparent de minces cloisons conjonctivo-vasculaires.

Ces lobules sont formés de nombreuses petites vésicules, tassées les unes contre les autres, dont la lumière, étroite et arrondie, parfois virtuelle, est presque toujours vide et ne renferme qu'exceptionnellement quelques traces de colloïde. Elles sont bordées par une assise de hautes cellules cylindriques pourvues de gros noyaux très inégaux, parfois en mitose, témoins d'une certaine hyperactivité.

Les cloisons conjonctives, légèrement congestives par endroits, ne renferment aucun infiltrat lymphoïde.

En résumé, l'aspect histologique est voisin du type 3 de notre classification.

L'enfant est revue à l'âge de huit ans: malgré la régularité du traitement, la morphologie est encore un peu évocatrice de l'hypo-

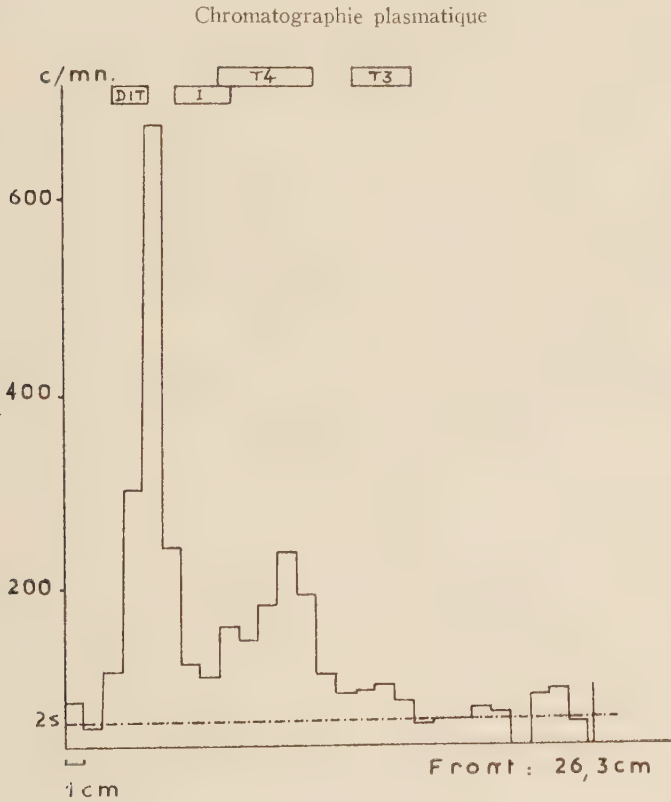
thyroïdie et le retard psychique est net (âge mental = 5 ans et demi). Des examens complémentaires sont alors pratiqués.

Résultat des investigations complémentaires.

Iode 127 plasmatique total: 8,6 microgrammes/100 cm³.

Iode 127 retenu sur Sephadex: 7,9 microgrammes/100 cm³.

Présence d'anticorps anticolloïde en petite quantité, décelables par l'immunofluorescence et la technique de BOYDEN.



Phase basique

Fixation:

1 ^{re} heure:	30 %
4 ^e heure:	48 %
1 ^{er} jour :	48 %
30 ^e heure:	93 %

Poids de la glande, d'après le scintigramme: entre 12 et 13 g.

Epreuve au thiocyanate de potassium: négative.

PB ^{131}I à la 24^e heure (taux de conversion): 37 %.

BE ^{131}I à la 24^e heure: 92 % de la radioactivité plasmatique.

Chromatographie de l'extrait butanolique du plasma: présence de thyronines (T3-T4) et d'un pic très élevé de diiodothyrosine.

La DIT représente environ 40 % de la radioactivité totale, les iodothyronines environ 35 % et les iodures 5 %.

Le test à la DIT est positif (avril 1964): la radioactivité ingérée (DIT marquée) est éliminée à 80 % sous forme de DIT.

En résumé, hypothyroïdie précoce avec glande volumineuse, à fixation élevée mais fuite iodée rapide. La présence d'un pic d'iodotyrosines à la chromatographie plasmatique et le résultat de l'épreuve à la diiodotyrosine marquée plaident en faveur d'un défaut de déshalogénéation des iodotyrosines.

Cette anomalie enzymatique a probablement une cause génétique, car les parents sont consanguins. L'épreuve à la DIT n'a pas été réalisée chez eux.

OBSERVATION n° 6

DON... Joël, né le 15 mai 1947.

Antécédents familiaux.

Cinquième enfant d'une famille dont deux autres enfants sont également hypothyroïdiens. Une tante maternelle a été opérée d'un goitre plongeant, et un cousin germain paternel est hyperthyroïdien. La fratrie a la composition suivante:

- 1° Une fille née en 1940, bien portante;
- 2° Yvette, née en 1942, myxœdémateuse (obs. n° 7);
- 3° Un enfant décédé à 9 mois de méningite (?);
- 4° Un enfant décédé à trois mois de méningite (?);
- 5° Joël, né en 1947, myxœdémateux;
- 6° Francine, née en 1955, myxœdémateuse.

Antécédents personnels.

Accouchement à terme, P.N.: 3 250 kg. Bref ictère physiologique, sevrage dès la naissance, régime lacté abandonné à deux ans. *Premiers signes.*

A neuf mois, première dent. Se met assis à un an; premiers pas à trois ans.

Vers 4 ans, on note des accès de pâleur, avec douleurs abdominales, à des intervalles d'une semaine.

A partir de 5 ans, il présente des otites à répétition. Son anorexie se précise et sa croissance est lente. Il est asthénique. En classe, ses progrès sont minimes.

A 7 ans, divers médecins sont consultés, mais le diagnostic du myxœdème n'est pas posé. Le développement staturo-pondéral est lent.

Diagnostic.

A 11 ans et trois mois, il est hospitalisé dans le service (poids: 19,900 kg; taille: 135 cm), pour rachitisme et goitre. Il paraît âgé de 6 ans, mais le nanisme est dysharmonieux. Il est frileux. Les téguments sont infiltrés. La peau est cireuse et sèche. La macroglossie est discrète. Les extrémités sont courtes. Il existe un goitre diffus, régulier, du volume d'une mandarine, avec dilatation veineuse superficielle, de consistance ferme. Pas de thrill. Le reste de l'examen est normal. Pas de retard dentaire.

L'âge osseux est de trois ans. L'épiphyse fémorale supérieure est peu dysgénétique. Il n'y a pas d'ostéopétrose crânienne. L'âge mental est de 7 ans.

Le taux du cholestérol est de 3,67 g/l. Le PB ¹²⁷I est de 4 gammas (technique de NATHAN-TALBOT), et l'iodémie totale de 300 gammas pour 100 cm³ de plasma (technique de FELLEBERG modifiée). L'épreuve à l'iode radioactif est faite avec une dose de 43 microcuries.

Fixation:

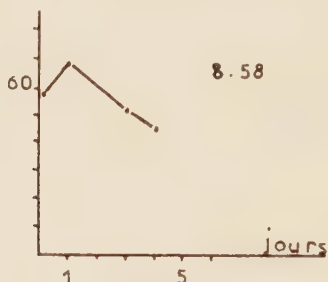
1 ^{re} heure:	59 %
2 ^e heure:	66 %
1 ^{er} jour :	67 %
3 ^e jour :	52 %
4 ^e jour :	44 %

La période biologique est de 5 jours.

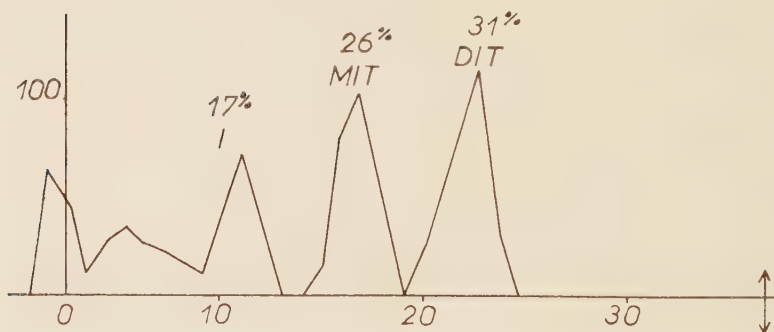
La cartographie montre qu'il s'agit d'un petit goitre relativement homogène avec zone nodulaire au niveau de la jonction istmo-lobaire gauche. Sa surface est de 18,2 cm²; son poids est éva-

lué à 25 g. Le PBI est de 0,5 % par litre de plasma et le taux de conversion de 31,2 %, le premier jour. Des investigations complémentaires (chromatographie urinaire; biopsie thyroïdienne) sont effectuées dans les mêmes conditions que pour DON... Yvette (obs. n° 7). Les résultats sont identiques et révèlent un défaut de cou-

Fixation thyroïdienne



Chromatographie sur hydrolysât thyroïdien
N-butanol acide acétique



plage des iodotyrosines. Le traitement substitutif est commencé avec de l'extrait thyroïdien à doses progressives jusqu'à 10 cg par jour.

Evolution.

A 11 ans et sept mois (poids: 18,500 kg; taille: 115 cm). L'enfant s'éveille, l'âge osseux est de 4 ans.

A 12 ans et neuf mois (poids: 23,100 kg; taille: 123 cm). Il n'a pas fait de progrès en classe. Son âge osseux est de 7 ans. Il prend toujours 10 cg d'extrait thyroïdien.

A 13 ans et quatre mois (poids: 23,900 kg; taille: 129 cm), le bilan clinique est satisfaisant. Age mental: 7 ans. Age osseux: 7 ans. Cholestérol: 1,84 g/l. On place l'enfant dans une maison spécialisée pour enfants retardés.

A 17 ans (poids: 36,200 kg; taille: 156 cm), il prend toujours régulièrement 10 cg d'extrait thyroïdien par jour. Son âge osseux est de 14 ans. Son niveau mental est bas: Q. I. = 65.

Résultats des investigations complémentaires (octobre 1958 et mai 1964):

iode 127 plasmatique total: 1,5 microgramme/100 cm³;
iode 127 retenu sur Sephadex: 0,85 microgramme/100 cm³;
absence d'anticorps antithyroïdiens dans le sérum (immuno-fluorescence; BOYDEN);
poids de la glande évalué d'après le scintigramme en 1958: environ 25 g;
poids actuel (estimation grossière): environ 30 g.

Analyse biochimique du contenu thyroïdien (octobre 1958).

Les courbes de relargage de l'extrait salin ne sont pas réalisées. Les produits de son hydrolyse par la trypsine-papaïne sont analysés par chromatographie en phase acide et en phase basique. L'absence d'iodothyronines est confirmée par la chromatographie en alcool amylique tertiaire ammoniacal et en collidine. La composition centésimale des iodures de MIT et de DIT, sur le chromatogramme en butanol acétique, est la suivante:

iodures	: 21 %
MIT	: 16 %
DIT	: 44 %

Analyse histologique: le tissu thyroïdien est constitué par de rares vésicules remplies de colloïde, insérées dans un tissu fibreux assez dense. Ces renseignements sont insuffisants pour que nous puissions classer l'aspect histologique de la glande parmi les types antérieurement décrits.

Autohistoradiographie (Pr. MARTIN); la répartition de la radioactivité est diffuse, mais très hétérogène.

Le test à la DIT, pratiqué en mai 1964, est négatif.

En résumé, hypothyroïdie familiale avec goitre, à fixation élevée et fuite iodée assez lente. L'analyse biochimique du parenchyme thyroïdien montre le blocage de la thyroxi-

nogénèse au stade du couplage des iodotyrosines. Les protéines thyroïdiennes ne sont pas étudiées, de même que les composés iodés libérés dans le plasma.

Une anomalie de composition des protéines thyroïdiennes ou une anomalie de structure de la thyroglobuline, de cause génétique, est vraisemblable, mais non démontrée.

OBSERVATION n° 7

DON... Yvette, né le 6 juillet 1942 (sœur aînée du malade précédent).

Antécédents familiaux (voir observation n° 6).

Antécédents personnels.

Grossesse prolongée, accouchement difficile, cordon coupé au bout de cinq heures. Poids de naissance: 3,250 kg. Cri retardé. Des difficultés de succion entraînent un sevrage rapide. Pas d'ictère néo-natal.

Premiers signes.

Dès les premiers mois, le retard psycho-moteur est remarqué. Sa croissance est lente. A huit mois, elle tient sa tête. A 12 mois, elle se met assise. A deux ans, elle se tient debout. A trois ans, elle marche. Vers quatre ans, elle parle. A six ans, on remarque le goitre.

Diagnostic.

A 11 ans (poids: 22,700 kg; taille: 116 cm), un traitement opothérapique est entrepris: 1,5 mg de thyroxine par jour, les 15 premiers jours du mois.

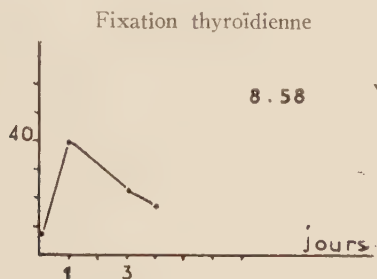
Evolution.

Le traitement est suivi irrégulièrement pendant un an. Le volume du goitre diminue.

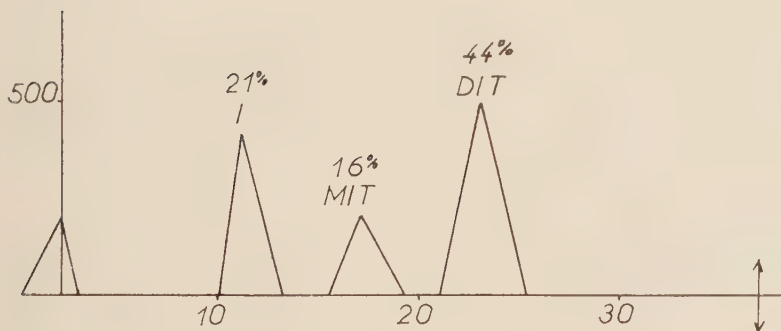
A 15 ans, le goitre étant réapparu, l'enfant subit une hémithyroïdectomie droite. Apparition des règles.

A 16 ans et trois mois (poids: 36 kg; taille: 136 cm). Elle est hospitalisée dans le Service. La peau est fine, sèche et cirreuse. Aucun trouble des phanères, pas d'hypertrophie musculaire, pas de macroglossie. Il existe un goitre diffus du lobe droit avec présence d'un nodule central.

Le reste de l'examen est normal. La pilosité pubienne est bien apparente, et les seins sont normalement développés. L'âge osseux est de 14 ans, mais il n'y a ni ostéopétrose ni dysgénésie. Par contre, le retard mental est important: l'âge mental est d'environ cinq ans. Le taux du cholestérol est de 4,05 g/l. L'iodémie protéique est de 6 gammas (technique de FELLEBERG modifiée), l'iodémie totale de 2 900 gammas pour 100 ml de sang. Une épreuve à l'iode radioactif est faite avec une dose de 88 microcuries.



Chromatographie sur hydrolysât thyroïdien
N-butanol acide acétique



Fixation :

1 ^{re} heure	: 7,7 %
2 heures 30 mn	: 13,7 %
1 ^{er} jour	: 39 %
3 ^e jour	: 22 %
4 ^e jour	: 17 %

La période biologique est de 3,5 jours.

Le taux de conversion est de 22 % le premier jour, avec un PB ¹³¹I de 0,7 % de la dose bue par litre de plasma.

La cartographie montre qu'il n'existe de fixation qu'au niveau de la partie inférieure de la masse lobaire gauche et isthmique. La partie supérieure paraît kystique. La morphologie glandulaire est bien entendu très modifiée par l'hémithyroïdectomie droite. Le poids du parenchyme restant, évalué d'après le scintigramme est d'environ 11 grammes.

Une biopsie thyroïdienne est effectuée: le fragment est divisé en deux parties: l'une est fixée pour l'examen histologique, l'autre congelée et adressée au laboratoire de Biochimie du Collège de France (Pr. MICHEL) pour analyse biochimique.

Les constatations histologiques et biochimiques sont strictement superposables à celles qui sont faites chez son frère Joël (obs. n° 6). Les analyses chromatographiques de l'hydrolysât thyroïdien mettent en évidence des iodures et des iodotyrosines, avec rapport MIT sur DIT inférieur à 1. On ne trouve pas trace d'iodothyronines, ce qui fait penser à un défaut de couplage des iodotyrosines.

Le traitement est repris avec 15 cg d'extrait thyroïdien par jour.

A 16 ans et six mois (poids: 33 kg; taille: 137 cm), le goitre a diminué de volume; l'âge osseux est de 15 ans. Elle est éveillée, mais ne sait ni lire, ni écrire. L'extrait est donné à la dose de 12 cg par jour.

Elle est ensuite régulièrement suivie et traitée.

A 19 ans (poids: 47,500 kg; taille: 148 cm), l'âge osseux est sensiblement normal; mais l'arriération est sévère (Q. I. = 25).

Dans l'ensemble, les constatations sont semblables à celles de l'observation n° 6.

L'hypothyroïdie est cependant plus sévère et plus précoce.

OBSERVATION n° 8

FRA... Leonardo, né le 5 mai 1953.

Antécédents familiaux.

Les parents sont cousins germains; ils sont originaires de Tunisie, mais de souche italienne. Aucun antécédent thyroïdien dans la famille. La fratrie est composée d'un frère jumeau bivitellin bien

portant, de trois autres frères dont un encéphalopathe et d'une sœur cadette myxœdémateuse.

Antécédents personnels.

Prématurité (né à 6 mois de grossesse); poids de naissance: 1 kg; réanimation de quelques minutes.

Premiers signes.

Dès les premiers mois, les parents remarquent qu'il se développe mal, et plusieurs médecins sont consultés vers l'âge de trois mois. Première dent à un an et demi.

Diagnostic.

A trois ans et demi (poids: 10,500 kg, taille: 70 cm), il est adressé dans le Service pour achondroplasie ou maladie de Crouzon. En réalité, il présente tous les signes d'un myxœdème sévère: visage bouffi, infiltration nette des téguments, macroglossie, hypertrophie musculaire. Il ne marche pas, il ne parle pas. L'âge osseux est de huit mois; l'âge dentaire de deux ans. L'ostéopétrose des os de la base du crâne est nette. Il n'existe pas de point épiphysaire fémoral supérieur. L'épreuve à l'iode radioactif 131 est faite avec une dose de 250 microcuries.

Fixation:

1 ^{re} heure	: 2 %
1 ^{er} jour	: 7,50 %

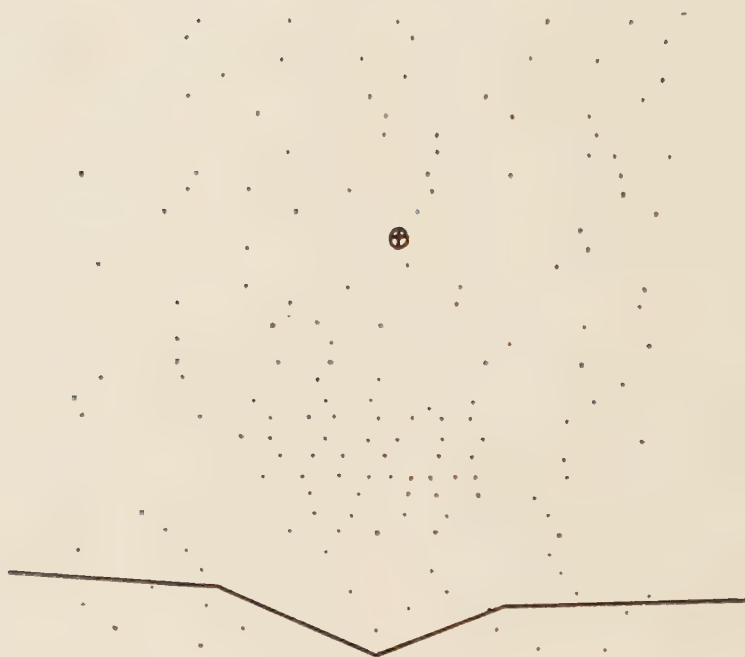
La recherche directionnelle montre que la glande thyroïde est en position normale. Le traitement est commencé avec une dose de 37,5 gammas de triiodothyronine par jour. Rentré chez lui, l'enfant est perdu de vue et les parents arrêtent l'opothérapie.

A 9 ans et demi, nouvelle hospitalisation.

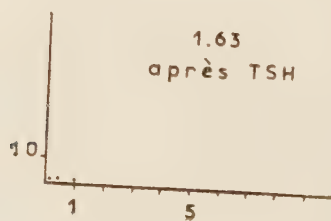
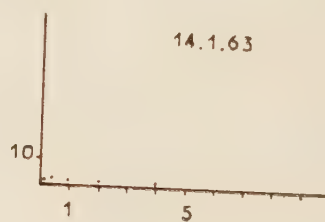
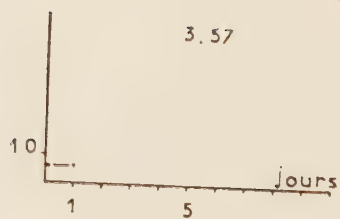
A l'examen clinique, l'enfant a une attitude générale simiesque; il est voûté, penche la tête en avant et se tient les jambes écartées; il émet quelques grognements rauques, se soutient en agrippant les barreaux de son lit. Peu de mimique; quelques gestes significatifs: montre du doigt, craint la piqure. Son poids est de 15,900 kg; sa taille de 86 cm.

Tête: brachycéphalie avec bouffissure surtout péri-orbitaire et infiltration du visage. C'est une infiltration myxoïde pâle. Les yeux apparaissent comme des plis, les lèvres sont épaisses, un peu éversées. Le nez est épaté; son ensellure est marquée; il existe une macroglossie sans macrodontie. La chevelure est abondante, son implantation basse. Les cheveux ne sont ni fins, ni clairsemés, mais secs. Sourcils sensiblement normaux.

Scintigramme



Fixation thyroïdienne



Cou: court et large avec infiltration scléro-lipomateuse des creux susclaviculaires. La trachée ne paraît pas être « à nu ».

Tronc: petit thorax, gros ventre. Hernie ombilicale, et pointes de hernie inguinales. Partout la peau est sèche et rugueuse.

Membres: acrocyanose des extrémités qui sont froides.

Hypertrophie musculaire généralisée, prédominant au deltoïde, aux muscles des gouttières lombaires, au triceps sural. On note des hernies musculaires du jambier antérieur qui apparaissent à la station debout. Hypotonie modérée. Affaissement bilatéral des voûtes plantaires. Le reste de l'examen somatique est normal.

Une nouvelle fixation d'iode radioactif est pratiquée le 14 janvier 1963.

1 ^{re} heure :	0,9 %
6 ^e heure :	0,9 %
1 ^{er} jour :	1,1 %
2 ^e jour :	0,9 %
4 ^e jour :	0,9 %

En raison de la faible fixation thyroïdienne, on décide d'effectuer une épreuve à la thyroïdostimuline. Après injection de cinq ampoules de 100 unités H.L. du produit, la fixation est la suivante :

1 ^{re} heure :	0,58 %
4 ^e heure :	0,86 %
1 ^{er} jour :	0,80 %

La photoscintigraphie montre une glande située immédiatement au-dessus du manubrium sternal. Il est difficile d'en préciser la forme.

La chromatographie des composés iodés du plasma n'est pas réalisée à cause de cette fixation très faible.

24 heures après l'ingestion iodée, une biopsie thyroïdienne est effectuée dans le Service de Chirurgie Infantile. Les 8/10 de la glande sont ainsi prélevés. Une partie de ce fragment est adressée au laboratoire d'anatomie pathologique pour analyse histo-pathologique et auto-historadiographie. Le reste de la glande est pesé : le poids n'excède pas 135 mg qui sont envoyés pour analyse au laboratoire de Biochimie du Collège de France (Pr. MICHEL).

L'étude des protéines thyroïdiennes n'a pas été entreprise.

La caractérisation des produits iodés est réalisée par radioautographie et leur proportion est déterminée par radiochromatographie. L'échantillon renferme de la monoiodotyrosine, de la diiodo-

tyrosine, mais est dépourvu de thyroxine et de triiodothyronine. Les proportions respectives des substances iodées sont de 60 % de MIT, de 32 % de DIT et de 8 % d'iodures.

A l'analyse histologique, le parenchyme thyroïdien paraît assez hétérogène. Les vésicules sont de dimensions moyennes (50 à 100 μ de diamètre), de parois lisses, et renferment une colloïde assez dense et homogène. L'épithélium est cubique bas. Les noyaux, assez réguliers, sont médians et occupent toute la hauteur des cellules. Le cytoplasme, peu dense, ne contient aucune vacuole et la vascularisation capillaire est peu congestive.

Le stroma, important, est hyalinisé par endroits; il existe des infiltrats lympho-plasmocytaires en dehors de la capsule.

Cette structure ne diffère du type 2 que nous avons décrit que par une hyalinisation du stroma et l'existence d'infiltrats lympho-plasmocytaires périglandulaires.

En résumé, hypothyroïdie familiale avec glande de très petit volume. La fixation, faible, n'est pas modifiée par l'injection de thyréostimuline.

L'arrêt de la biosynthèse hormonale semble se faire au niveau de la condensation des iodotyrosines. La radioactivité plasmatique est insuffisante pour permettre une analyse chromatographique des composés iodés circulants.

OBSERVATION n° 9

GER... Patricia, née le 23 mars 1955.

Antécédents familiaux.

Père vendéen et mère normande. Deux frères décédés au moment de la naissance (placenta praevia) et à 6 jours (cyanose). Une sœur bien portante.

Antécédents personnels.

Accouchement normal à terme. Poids de naissance: 3 kg. Ictère néonatal physiologique. Allaitement maternel durant un mois, puis artificiel.

Premiers signes.

Dès les premiers mois, constipation et anorexie.

Diagnostic.

A 3 mois, l'enfant est hospitalisée: le diagnostic de myxœdème avec goitre est porté et un traitement par extrait thyroïdien entrepris.

De 1 an 1 mois à 1 an 8 mois, le traitement est arrêté. Les signes de myxœdème qui avaient disparu réapparaissent. Première dent à 15 mois.

A 20 mois, premiers pas. Le traitement est repris.

Résultat.

A 6 ans (poids: 17,500 kg; taille: 108 cm), elle est hospitalisée dans le Service. Elle n'a plus de signes morphologiques d'hypothyroïdie. Le tour de cou est de 28 cm. Le goitre est gros comme un petit œuf de poule.

L'âge osseux est de 2 ans et demi. Il n'existe pas d'ostéopétrose crânienne.

L'âge mental est de 5 ans et demi.

Le taux de cholestérol est de 2,73 g/l.

Sur le cliché thoracique, on note une discrète hypertrophie ventriculaire gauche.

Une épreuve à l'iode radioactif est faite avec une dose de 200 microcuries.

Fixation:

1^{re} heure: 60 %

1^{er} jour : 50 %

Une biopsie thyroïdienne est pratiquée 2 jours plus tard. Un fragment de 0,6 g est analysé.

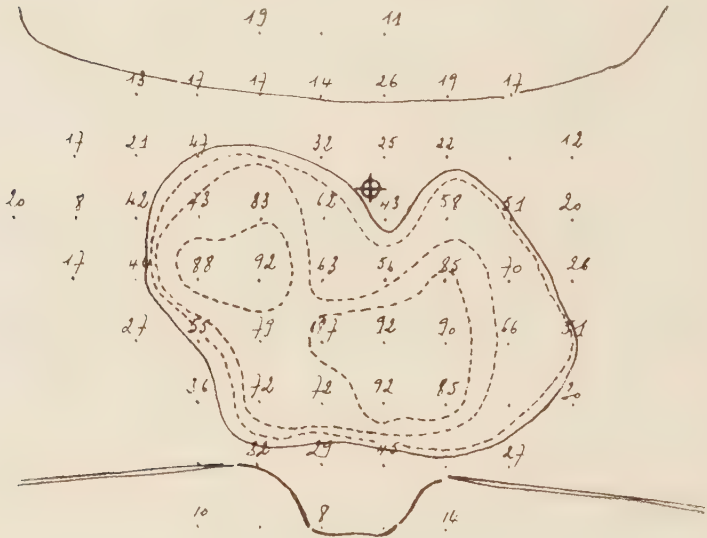
1) *Biochimie.* L'hydrolysât thyroïdien est analysé par chromatographie en phase acide et en phase basique. On réalise des radiochromatogrammes et des radioautogrammes: sur ces derniers, on observe la présence d'iodures, de monoiodotyrosine (MIT), de 3:5-diiodotyrosine (DIT) et d'une plage radioactive large, mais à peine visible, au niveau des iodothyronines. D'autres produits demeurant près de l'origine correspondent à des peptides iodés (traces).

Afin de confirmer la présence des iodothyronines, on effectue un chromatogramme préparatif en N-butanol saturé par $\text{NH}_4 \text{ OH } 2\text{N}$. Après comptage et repérage, grâce à des témoins marginaux, des zones de thyroxine (T4) et de 3:5:3'-triiodothyronine (T3), l'élu-tion des bandes correspondantes en N-butanol saturé d'eau est pratiquée. Les éluats recueillis sont chromatographiés en N-butanol saturé par $\text{NH}_4 \text{ OH } 2\text{N}$ et les autogrammes préparés. Les autochromatogrammes de ces éluats montrent la présence de plages

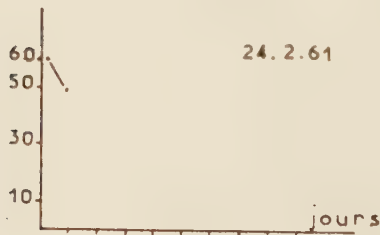
radioactives correspondant à des iodures et à de la T4. Il ne semble pas y avoir de T3.

2) *Histologie*. Le parenchyme thyroïdien est bien lobulé, avec peut-être une discrète sclérose des cloisons interlobulaires. Les vésicules sont de volume variable, généralement assez grandes et à contours parfois festonnés, mais non véritablement kystiques. Elles sont revêtues par un épithélium assez régulier, cubique ou cylin-

Cartographie thyroïdienne



Fixation thyroïdienne



drique bas, dont le noyau est à la partie moyenne ou à la base de la cellule. Il existe toutefois quelques noyaux nettement hypertrophiés ou géants, surtout répartis dans certaines zones.

On est aussi frappé par la taille et le nombre des vacuoles de Bensley au pôle basal des cellules.

La constatation la plus remarquable est celle de la vacuité complète de toutes ces vésicules : aucune colloïde ne peut être observée, sauf exceptionnellement. Quelquefois, elles sont plus ou moins remplies par des cellules isolées, desquamées, en voie de lyse. Enfin, les capillaires interstitiels sont généralement très marqués, parfois un peu congestifs.

Cette description correspond sensiblement au type 2 de notre classification.

Dans le sérum, on trouve de même de la MIT et de la DIT, et des traces de T3 et de T4.

Dans les urines, l'élimination de MIT et de DIT est importante (Pr. MICHEL - Collège de France).

Le traitement substitutif est poursuivi avec 10 cg d'extrait thyroïdien par jour.

A 9 ans, l'enfant est revue. Elle mesure 124 cm. Poids : 22,400 kg. Sa maturité squelettique est insuffisante (6 ans). Du point de vue psychique, elle présente un retard de développement tel qu'il lui est impossible de suivre une scolarité normale.

Résultats des différents examens pratiqués à cette date :

iode 127 plasmatique total : 1,4 microgramme/100 cm³ ;

iode 127 retenu sur Sephadex : 0,6 microgramme/100 cm³ ;

absence d'anticorps antithyroïdiens sériques (immunofluorescence ; BOYDEN) ;

test à la DIT d'interprétation douteuse ; environ 30 % de la DIT ingérée est éliminée sous cette forme dans les urines.

Le traitement est poursuivi à la dose de 15 cg d'extrait thyroïdien par jour.

En résumé, hypothyroïdie avec goitre et fixation initiale élevée. Présence d'iodotyrosines à la chromatographie plasmatique et urinaire. Dans la glande, la synthèse des iodothyronines n'est pas totalement supprimée. Une anomalie enzymatique (défaut de déshalogénase thyroïdienne) est probablement la cause de l'hypothyroïdie. Mais le test à la DIT montre que ce trouble n'est que partiel. Il n'a pas été réalisé chez les parents de la malade.

OBSERVATION n° 10

GUE... Jean-Luc, né le 28 avril 1958.

Antécédents familiaux.

Aucun antécédent thyroïdien.

Un frère et une sœur jumelle bien portants.

Poids de naissance: 1,800 kg.

Antécédents personnels.

Au cours de la grossesse, la mère a présenté une albuminurie transitoire. Accouchement à 7 mois. Poids de naissance: 2,200 kg; taille: 45 cm. Cri immédiat. Ictère physiologique de courte durée. Passe trois semaines en chambre chaude et semble se développer normalement.

Premiers signes.

A 7 semaines, apparaissent des œdèmes des membres inférieurs. L'enfant fait d'autre part à 5 reprises des crises tétaniformes dont la durée n'excède pas 10 secondes.

Diagnostic.

A 2 mois (poids: 3,600 kg), il est hospitalisé dans le Service. La partie inférieure du corps est œdémateuse. Toute la peau est sèche et squameuse. Le cuir chevelu est séborrhéique. La langue est large et proéminente. Il existe une hernie ombilicale. Spontanément, l'enfant fait des crises d'hypertonie avec contracture en extension de tout le corps et mouvements cloniques de la langue et des paupières. Il n'y a pas de signe de Chvostek.

L'épiphyse inférieure du fémur est grosse comme un grain de mil. L'ostéopétrose des os de la base du crâne est absente. Le taux de cholestérol est de 1,55 g/l.

Une épreuve à l'iode est faite avec une dose de 5 microcuries:

Fixation:

1 ^{re} heure :	1,62 %
1 ^{er} jour :	10,2 %
3 ^e jour :	13 %

La période biologique est de 12 jours.

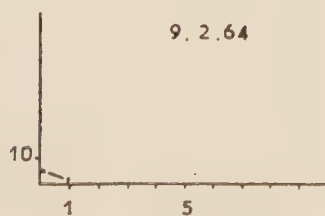
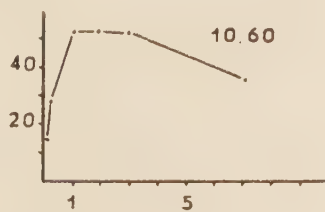
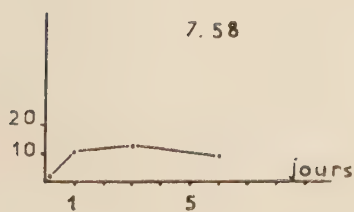
Le PB ¹³¹I est de 0,7 % de la dose par litre de plasma au premier jour, soit un taux de conversion de 8,8 %.

L'enfant est mis à la triiodothyronine à la dose de 25 gammas par jour.

Scintigramme



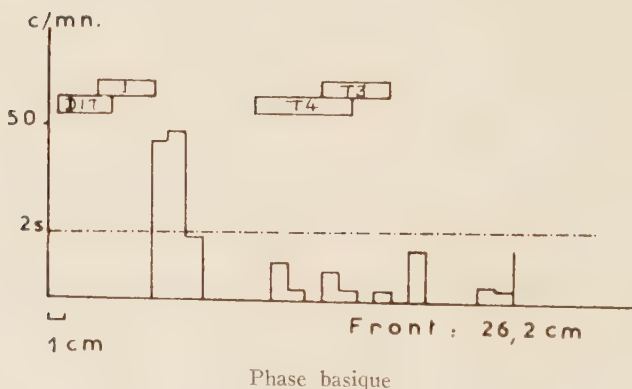
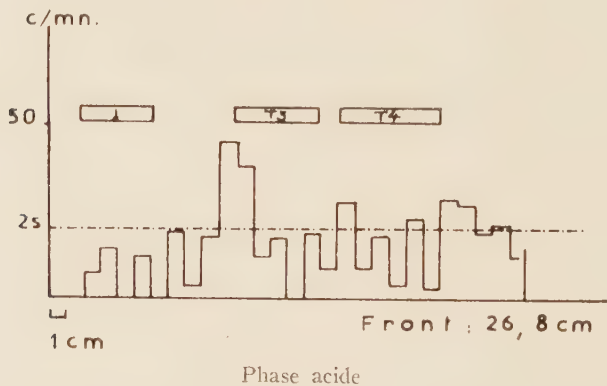
Fixation thyroïdienne



Evolution.

A 4 mois (poids: 4,700 kg), il ne présente plus de signes de myxœdème, en dehors de la macroglossie et de la déhiscence ombilicale. L'éveil psychique est satisfaisant. Il n'existe pas de point épiphysaire au poignet. L'ostéopétrose des os de la base du crâne paraît discrète. Le même traitement est continué.

Chromatographie plasmatique

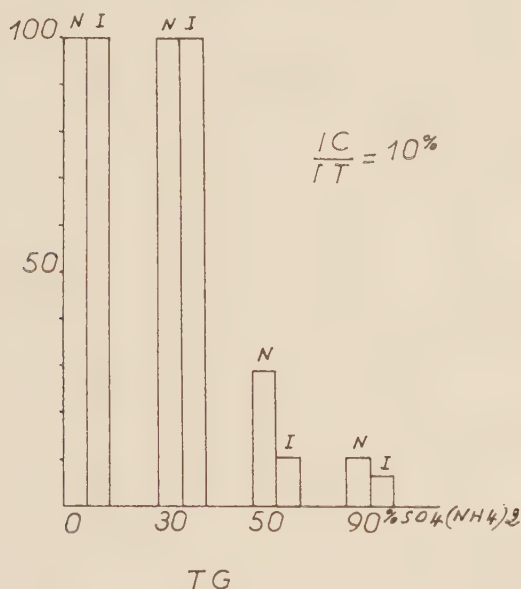


A 6 mois (poids: 6,600 kg), l'examen clinique est normal. Pas de retard osseux ni mental. Le taux du cholestérol est de 1.48 g. On passe à 50 gammas de triiodothyronine.

A 1 an 7 mois, premiers pas; à 2 ans, premiers mots. Sa sœur jumelle progresse de la même manière. Il prend 37,5 gammas de triiodothyronine 20 jours par mois.

A 2 ans et demi (poids: 12,100 kg; taille: 82 cm), l'aspect morphologique est normal. L'enfant est coléreux. Ses mouvements sont lents, mais il obéit bien au commandement. L'âge osseux est de 2 ans. L'âge mental de 1 an 6 mois. Le taux de cholestérol est de 2,02 g par litre.

Etude biochimique du contenu thyroïdien
Composition protéique



Analyse chromatographique

MIT = DIT — pas d'iodothyronines

Le traitement est interrompu pendant un mois. Une nouvelle épreuve de fixation est réalisée:

Fixation:

1 ^{re} heure:	16 %
4 ^e heure:	29 %
1 ^{er} jour :	53 %
2 ^e jour :	53 %
3 ^e jour :	52 %
7 ^e jour :	36 %

Cette seconde courbe de fixation est nettement différente de la première.

Le PB ^{131}I est de 6,85 % de la dose par litre de plasma au premier jour, soit un taux de conversion de 76 %.

La recherche directionnelle met en évidence une glande thyroïde en position normale, symétrique.

A 6 ans, l'enfant est revu pour des investigations complémentaires. Il pèse 16,500 kg et mesure 1,02 m. La maturation osseuse est normale et le retard mental très modéré.

Résultats des investigations complémentaires (février 1964):

iode 127 plasmatique total: 2,4 microgrammes/100 cm^3 ;

iode 127 retenu sur Sephadex: 1,3 microgramme/100 cm^3 ;

absence d'anticorps antithyroïdiens sériques (immunofluorescence, BOYDEN);

Fixation:

1^{re} heure: 4,9 %

1^{er} jour : 2 %;

le poids de la glande, évalué d'après le scintigramme, est d'environ 4 grammes;

l'épreuve au thiocyanate de potassium, sur glande restante, est négative;

PB ^{131}I à la 24^e heure (taux de conversion) 10 %;

BE ^{131}I à la 24^e heure: 62 % de la radioactivité plasmatique.

L'extraction est difficile; le maximum de radioactivité est extrait à la quatrième reprise (15 % de la radioactivité totale);

chromatographie de l'extrait butanolique de plasma.

En phase acide, on peut observer deux pics iodés inhabituels: l'un est situé entre les iodures et DIT, l'autre près du front du chromatogramme au delà des thyronines.

Analyse biochimique du contenu thyroïdien.

La composition de la thyroïde correspond à celle d'une glande normale; car l'iode protéique s'insolubilise en quasi totalité entre 30 et 50 % de la saturation en $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)_2$ et la quantité d'iode non protéique ne dépasse guère 5 %.

A l'analyse chromatographique, l'échantillon ne renferme pas d'iodothyronines, ni d'iodures.

Le rapport MIT/DIT est égal à l'unité.

Analyse histologique.

Le fragment thyroïdien paraît dysplasique. Il est constitué essentiellement par de grandes vésicules arrondies, à revêtement épithé-

lial aplati et bas, contenant une colloïde craquelée, assez homogène, colorable en rouge ou en jaune par le trichrome au safran.

Ces vésicules sont séparées par un stroma assez abondant formé de collagène hyalinisé, extrêmement peu vascularisé. Ce stroma paraît d'ailleurs par place imbibé de substance semi-liquide ayant les mêmes affinités tinctoriales que le contenu des vésicules.

Cet aspect est très différent de tous ceux que nous avons observés ; il correspond au type 1 de la classification.

En résumé, glande de petit volume à fixation variable. Les composés iodés libérés dans le plasma sont différents des hormones thyroïdiennes, comme le prouve l'importance du résidu non soluble dans le butanol et les résultats de la chromatographie de l'extrait butanolique plasmatique.

La thyroxinogenèse est arrêtée au stade de la condensation des iodotyrosines. Pourtant, la composition protéique thyroïdienne est normale. S'il faut incriminer la protéinogenèse, il ne peut s'agir ici que d'une anomalie de la structure interne de la thyroglobuline.

OBSERVATION n° 11

JUN... Sylvie, née le 2 janvier 1960.

Antécédents familiaux.

Parents consanguins au 4^e degré (Lorraine de toponymie germanique). La mère et la grand-mère maternelle sont goitreuses. La fratrie est la suivante :

1° Un frère de 15 ans myxœdémateux (glande en place ; fixation inférieure à 10 %).

2° Un frère de 13 ans bien portant.

3° Un frère décédé à l'âge d'un an, en 1958, dans un état d'insuffisance respiratoire. Il s'agissait d'un myxœdémateux, avec glande thyroïde en place et fixation faible.

4° La malade.

Antécédents personnels.

Le goitre de la mère a augmenté de volume durant la grossesse, mais il n'existait aucun signe d'hyperthyroïdie : métabolisme de ba-

se normal; une épreuve à l'iode radiocatif a été pratiquée par la suite: elle montre une fixation de 8 % à la première heure, 55 % au premier jour et 52 % au quatrième jour. Accouchement provoqué. Poids de naissance: 4,500 kg. Cri immédiat. Ictère physiologique du 2^e au 6^e jour.

Premiers signes et diagnostic.

Dès l'âge d'un mois (poids: 4,680 kg; taille: 55 cm), elle est hospitalisée car le médecin, au courant des antécédents, a fait précocement le diagnostic de myxœdème. Le poids reste stationnaire. Il note la macroglossie, la cyanose péri-buccale, la peau sèche et squameuse, l'hypotonie abdominale avec circulation collatérale.

A l'examen, l'infiltration tégumentaire est discrète. La peau est rose, mais elle desquame. La queue du sourcil est peu fournie. Le nez est épaté. Les paupières sont boursoufflées. La langue énorme sort de la bouche. Le cri est rauque. L'abdomen ballonné est hypotonique, avec une hernie ombilicale. L'hypertrophie des masses musculaires des membres inférieurs est modérée. Il n'y a pas de constipation. Le reste de l'examen est normal.

Le point épiphysaire fémoral inférieur est irrégulier et gros comme une tête d'épingle. Au pied existent les points cacalnéen, astragalien et cuboïdien. Les réponses aux tests de Gesell sont normales pour un mois. L'E.E.G. est normal. Cholestérol: 1,89 g/l.

Une épreuve à l'iode radioactif est faite avec une dote de 5,4 microcuries.

Fixation:

1 ^{re} heure:	6	%
4 ^e heure:	11	%
1 ^{er} jour	: 4,7	%
2 ^e jour	: 2	%

La période biologique est inférieure à 1 jour.

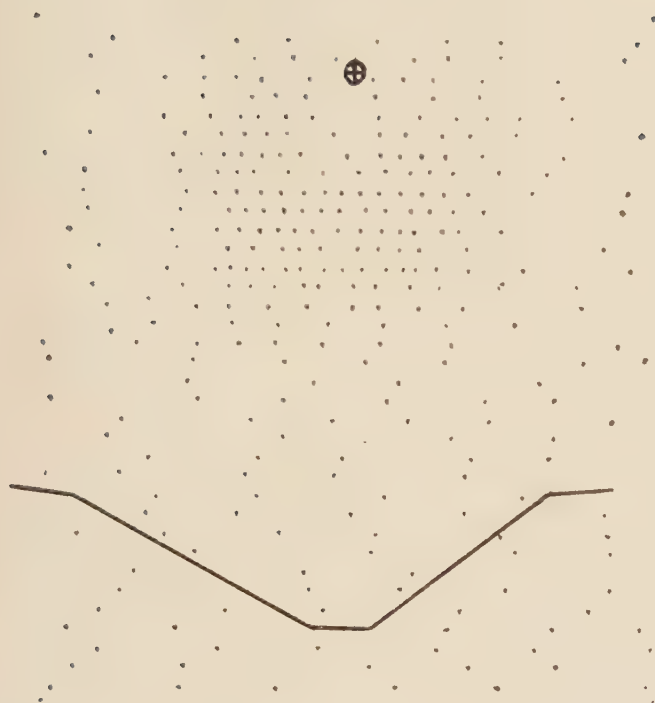
La recherche directionnelle montre que la glande thyroïde est en place. On commence le traitement par extrait thyroïdien à doses progressives jusqu'à 4 cg par jour.

Evolution.

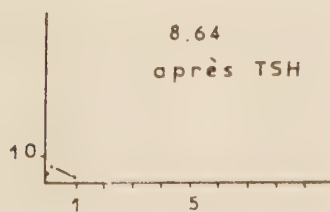
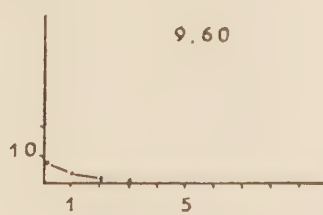
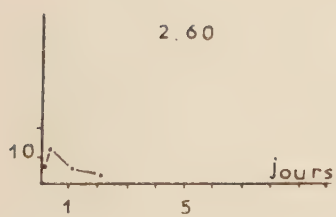
A 2 mois (poids: 5,360 kg), l'infiltration est discrète. On note toujours un météorisme abdominal avec hernie ombilicale. Mais l'enfant sourit, suit des yeux et tient presque sa tête. Le cri est clair. Le traitement est augmenté: 5 cg d'extrait thyroïdien par jour.

A 8 mois et demi (poids: 10,950 kg), l'enfant est pléthorique, avec bourrelets adipeux au niveau du ventre. Le cri est puissant.

Scintigramme



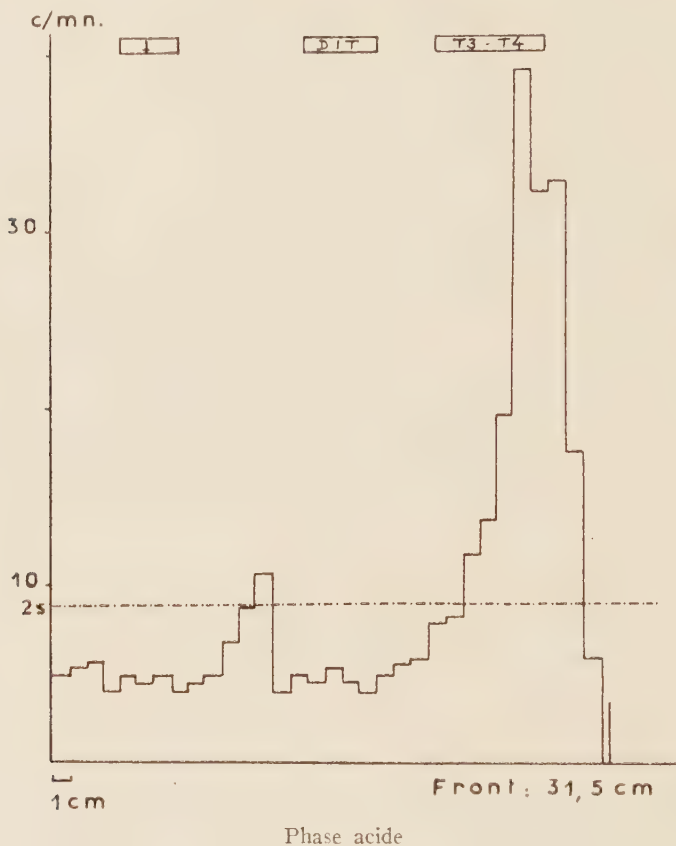
Fixation thyroïdienne



Elle s'intéresse à l'entourage. Les tests mentaux sont normaux. L'âge osseux est de 9 mois. L'iodémie protéique est de 3 gammas pour 100 cm³ de sérum.

Une nouvelle épreuve à l'iode radioactif, après 3 semaines d'arrêt de traitement, est faite avec une dose de 8 microcuries.

Chromatographie plasmatique

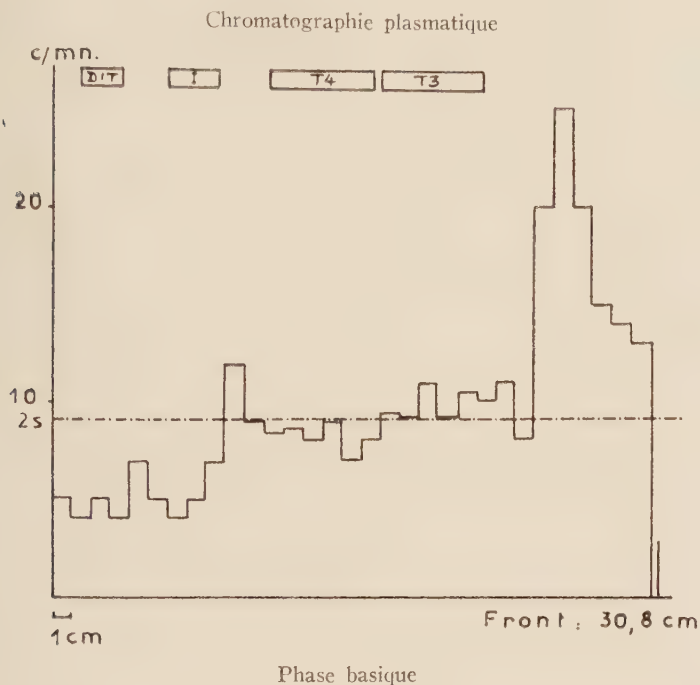


Fixation :

1 ^{re} heure :	6 %
1 ^{er} jour :	2 %
3 ^e jour :	0 %
7 ^e jour :	0 %

La fixation initiale est donc négligeable et la fuite iodée rapide. On reprend le traitement par extrait thyroïdien à la dose de 7,5 cg par jour.

A 1 an et 4 mois (poids: 12,400 kg), elle ne présente plus de symptôme clinique de myxœdème. L'âge osseux est de 2 ans. Elle a 8 ans. L'âge mental est de 1 an 1 mois. Il existe un strabisme convergent. L'E.E.G. est sensiblement normal. Cholestérol: 1,78 g/l.



L'enfant est revue à l'âge de 4ans et demi pour des examens complémentaires. Son poids est de 23,180 kg. L'âge osseux est normal; il existe un discret retard mental et l'on note la persistance du strabisme convergent.

Résultats des examens complémentaires (août 1964):

Absence d'anticorps antithyroïdiens décelables dans le sérum de l'enfant. Par contre, dans le sérum maternel, il existe un faible taux d'anticorps anticytoplasmiques, décelables par la technique d'immuno-fluorescence.

Fixation thyroïdienne (après T.S.H.):

1^{re} heure : 3 %
 4^e heure : 4 %
 1^{er} jour : 1,2 %.

Poids de la glande (d'après le scintigramme): environ 5 g.
L'épreuve au thiocyanate de potassium n'a pas été réalisée.
PB ^{131}I (taux de conversion) à la 24^e heure: 20 %.

BE ^{131}I à la 24^e heure: 32 % de la radioactivité plasmatique.

Chromatographie de l'extrait butanolique du plasma: elle montre la présence, en phase acide et en phase basique, d'un corps iodé dont la migration est tout à fait différente de celle des iodothyronines, des iodotyrosines et des iodures.

A l'examen histologique, le tissu thyroïdien est bien reconnaissable, constitué par des vésicules de petites dimensions, dont la plus grande partie renferme une colloïde peu abondante, pâle et vacuolisée.

La paroi épithéliale des vésicules est cylindrique basse ou cubique avec un noyau basal très irrégulier: il existe en particulier de gros noyaux hyperchromatiques, surtout dans les plus petites vésicules à cavité réduite ou virtuelle. On note fréquemment des débris nucléaires pycnotiques dans quelques lumières vésiculaires. Le pôle apical des cellules épithéliales comporte parfois quelques granulations.

La lobulation de cette glande est bien marquée par des cloisons conjonctives, riches en collagène et bien vascularisées par des artérioles et des veinules. Mais les capillaires intervésiculaires sont collabés et peu visibles.

Il n'existe aucune infiltration inflammatoire interstitielle.

En somme, cette glande appartient au type 3 de notre classification histologique. L'élément original est représenté par les granulations visibles au pôle apical des cellules.

Le test à la DIT n'a pas été réalisé.

En résumé, hypothyroïdie familiale avec glande thyroïde de petit volume et fixant faiblement l'iode radioactif. Les composés iodés libérés dans le plasma sont différents des hormones thyroïdiennes et, pour la majeure partie, insolubles dans le butanol.

OBSERVATION n° 12

KRI... Andréa, née le 22 février 1950.

Antécédents familiaux.

Aucun antécédent thyroïdien familial. Pas de consanguinité chez les ascendants.

Antécédents personnels.

Accouchement à terme. Poids de naissance: 4,200 kg. Développement normal jusqu'à 1 an.

Premiers signes.

Vers un an, une constipation rebelle est notée. Les diagnostics de rachitisme, puis de myxœdème sont suspectés. Instauration d'un traitement par la thyroxine à la dose de 1/2 mg par jour, 15 jours par mois.

Evolution.

A quatre ans, arrêt du traitement, selon les conseils d'un guérisseur.

A huit ans et cinq mois (poids: 23 kg; taille: 114 cm). Hospitalisation dans le Service. Le facies est en pleine lune. Les mains sont courtes, trapues, un peu infiltrées. Les bruits du cœur sont assourdis. Le reste de l'examen viscéral est normal: ni macroglossie, ni hernie ombilicale.

L'âge osseux est de 6 ans. La dysgénésie épiphysaire est caractéristique au niveau de la tête fémorale gauche; avec fragmentation du point épiphysaire en deux noyaux irréguliers.

L'enfant parle difficilement et mal.

Le taux de cholestérol est de 2,4 g/l.

L'épreuve à l'iode radioactif est faite avec une dose de 30 microcuries.

Fixation:

1 ^{re} heure :	10	%
1 ^{er} jour :	39,5	%
3 ^e jour :	49	%
9 ^e jour :	41	%

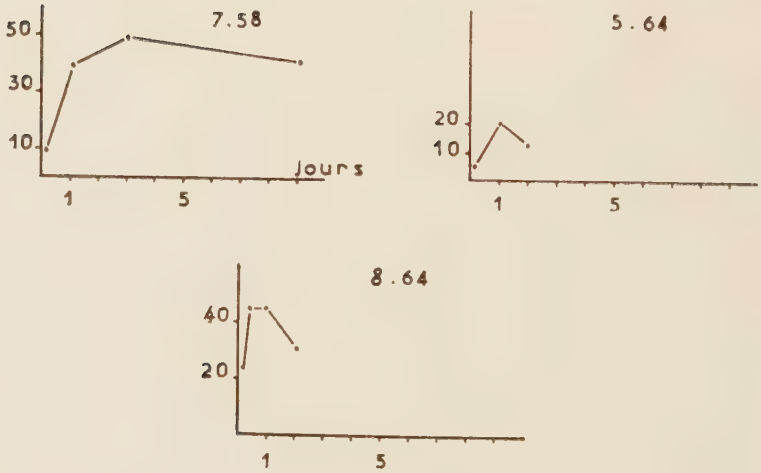
Le maximum de fixation est retardé, et la période biologique est de 10 jours entre le troisième et le neuvième jour. L'index de conversion est de 31 % le premier jour, ce qui correspond à un PB ¹³¹I de 1,22 % de la dose bue par litre de plasma. Ces résultats sont en contradiction avec les données classiques, mais les signes cliniques sont si nets que le diagnostic de myxœdème ne fait pas de doute. La recherche directionnelle montre une glande thyroïde en place. Le traitement est repris à la dose quotidienne de 10 puis de 15 et de 17 cg d'extrait thyroïdien.

L'enfant est ensuite régulièrement suivie et traitée.

Scintigramme



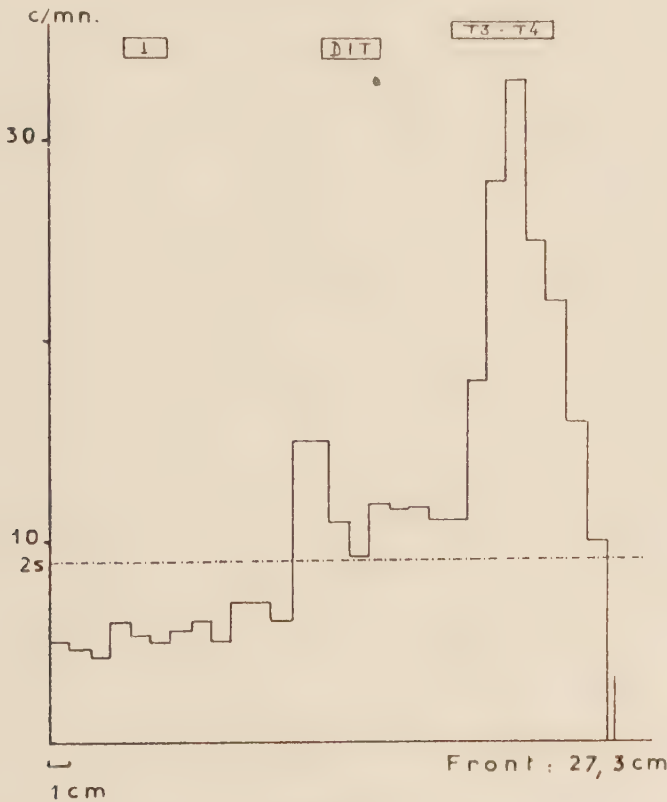
Fixation thyroïdienne



A onze ans et quatre mois (poids : 31,700 kg ; taille : 136 cm), l'aspect morphologique est normal. L'âge mental est de 8 ans. L'âge osseux est de 9 ans. On donne 20 cg d'extrait thyroïdien par jour.

L'enfant est revue en mai et en août 1964 pour des investigations complémentaires. Poids : 45,80 kg ; taille : 1,50 m. Age osseux normal. Q.I. : 60 à 65. Cholestérol : 3,36 g/l.

Chromatographie plasmatique



Phase acide

Résultats des investigations complémentaires (mai et août 1964) :

iode 127 plasmatique total = 2,15 microgrammes/100 cm³ ;

iode 127 retenu sur Sephadex = 2,15 microgrammes/100 cm³ ;

absence d'anticorps antithyroïdiens, décelables par la méthode d'immunofluorescence et l'hémagglutination passive de BOYDEN, dans le sang de la mère comme dans celui de l'enfant.

Fixation :

1^{re} heure : 4,3 % mai 1964
2^e jour : 20 %
1^{re} heure : 22 % août 1964
4^e heure : 45 %
1^{er} jour : 45 %
2^e jour : 31 % ;

poids de la glande estimé d'après le scintigramme : environ
5 g ;

épreuve au thiocyanate de potassium (réalisée à deux reprises) : négative ;

PB¹³¹I à la 24^e heure (taux de conversion) : 57 % ;

BE ¹³¹I à la 24^e heure : 71 % de la radioactivité plasmatique totale.

Chromatographie plasmatique



Chromatographie de l'extrait butanolique plasmatique: il existe en phase acide comme en phase basique un pic correspondant à un corps iodé dont la migration est différente de celle des entraînements. Cependant la présence d'une certaine quantité d'iodothyronines ne peut pas être éliminée.

Analyse histologique du parenchyme thyroïdien: il est constitué par des vésicules de volume moyen, assez égal, mais de forme plus festonnée qu'arrondie. De plus, ces vésicules ne renferment presque jamais de colloïde dans leur lumière.

L'épithélium de revêtement de ces vésicules est généralement cubique ou cylindrique, présentant un noyau médian et un cytoplasme de densité variable, souvent pâle, mais avec très fréquemment un pigment brun à son pôle apical. La nature de ce pigment ne peut être précisée par les colorations courantes. Dans l'ensemble, la colorabilité du cytoplasme est plus claire que normalement.

Les cloisons conjonctivo-vasculaires interstitielles ne sont pas très denses; elles apparaissent subnormales, et en tout cas ne présentent pas de caractères de densification scléreuse.

On note la présence rare de petits foyers de nécrose vésiculaire, avec pycnose du noyau et aussi parfois présence de débris cellulaires épithéliaux dans la lumière des vésicules.

Ceci correspond au type 2 de notre classification.

Le test à la DIT n'a pas été réalisé.

En résumé, hypothyroïdie avec glande thyroïde de faible volume, fixant normalement l'iode radioactif. Pas de trouble de l'organification des iodures.

Les composés iodés libérés par la glande paraissent différents des hormones thyroïdiennes.

OBSERVATION n° 13

LEM... Eric, né le 6 septembre 1953.

Antécédents familiaux.

Aucun antécédent thyroïdien. Parents non consanguins. 6^e enfant d'une fratrie de 10.

Antécédents personnels.

Naissance sans incident. Poids de naissance: 4,000 kg. A 4 mois, otite.

Premiers signes.

Vers 4 mois, il sourit, mais cesse ensuite de s'intéresser à son entourage jusqu'à 2 ans. A 8 mois, première dent.

Diagnostic.

A 2 ans, premiers pas. Le diagnostic est porté et l'enfant est mis à l'extrait thyroïdien à doses progressives jusqu'à 10 cg par jour.

Evolution:

A 5 ans et demi (poids : 18,220 kg ; taille : 108 cm), hospitalisation dans le Service. Aucun signe morphologique d'hypothyroïdie, mais retard intellectuel net : l'âge mental est évalué à 3 ans 9 mois. Il existe surtout un important retard du langage ; l'enfant entend bien, comprend et exécute les ordres simples, s'explique par gestes mais ne parle pas du tout. L'âge osseux est de 7 ans, le crâne est normal. Cholestérol : 2.02 g/l.

L'épreuve à l'iode radioactif est faite avec une dose de 46 microcuries.

Fixation :

1 ^{re} heure :	2,6 %
1 ^{er} jour :	14,5 %
2 ^e jour :	18,8 %
3 ^e jour :	15,2 %
5 ^e jour :	15,4 %

La recherche directionnelle montre une glande thyroïde en place.

Le traitement est repris avec de l'extrait thyroïdien à la dose de 10 cg pro die.

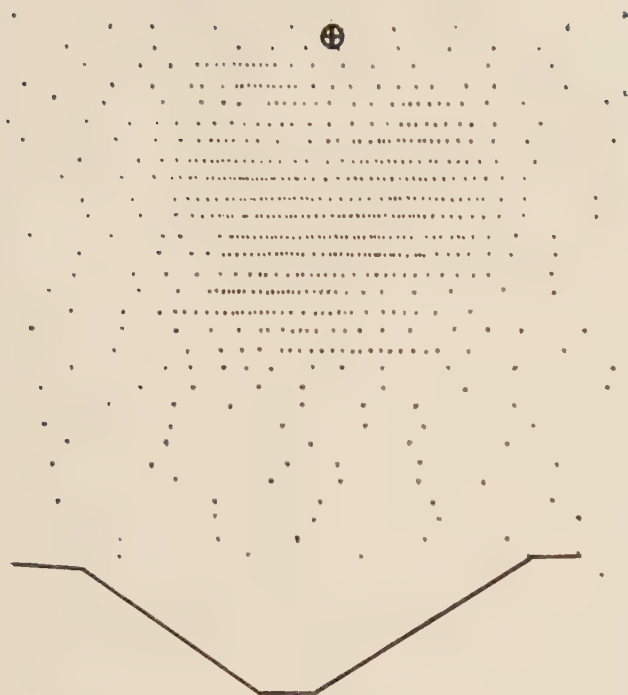
A 6 ans (poids : 18,800 kg ; taille : 114 cm), il dit quelques mots et prononce de courtes phrases. On donne 15 cg d'extrait thyroïdien.

A 7 ans (poids : 20,400 kg ; taille : 115 cm), le développement somatique est normal, de même que son âge osseux. Sur le plan intellectuel, les progrès sont insensibles. L'âge mental est évalué à 3 ans et demi.

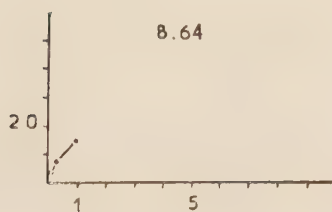
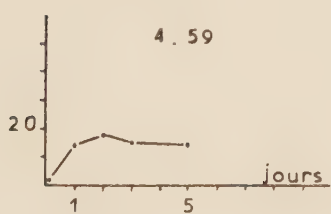
Le traitement est poursuivi avec la même dose d'extrait thyroïdien.

A 10 ans et demi (poids : 29,400 kg ; taille : 131 cm), il est revu pour des investigations complémentaires. Le Q.I. est faible (environ 50). L'âge osseux normal. Le traitement substitutif est poursuivi.

Scintigramme



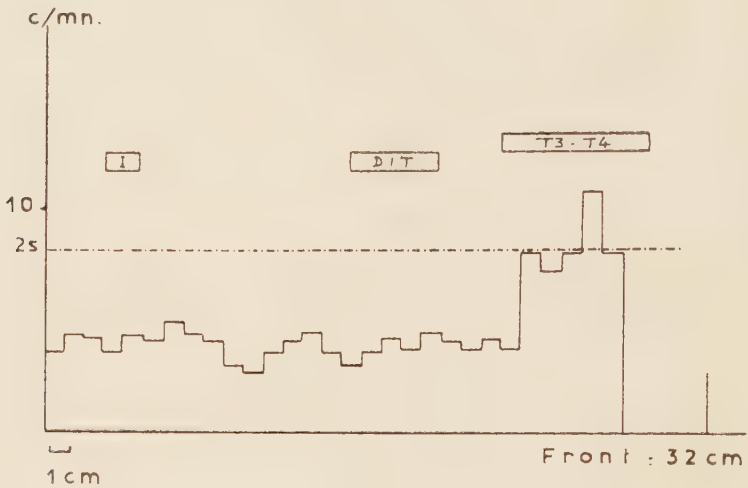
Fixation thyroïdienne



Résultats des investigations complémentaires.

Présence dans le sang de la mère d'anticorps anticytoplasmiques en faible quantité décelables par la méthode d'immunofluorescence. Dans le sang de l'enfant, la même méthode permet de mettre en évidence une plus grande quantité d'anticorps anticytoplasmiques et un anticorps dirigé contre le second antigène de la colloïde (CA 2). Pas d'anticorps antinucléaires, ni d'anticorps décelables par la méthode d'hémagglutination passive.

Chromatographie plasmatique



Phase acide

Fixation :

1^{re} heure : 4 %
4^e heure : 7 %
1^{er} jour : 16 %

Poids de la glande estimé d'après le scintigramme : environ 12 g.

PB ¹³¹I à la 24^e heure (taux de conversion) : 25 %.

BE ¹³¹I à la 24^e heure : 49 % de la radioactivité plasmatique totale.

Chromatographie de l'extrait butanolique plasmatique.

La radioactivité plasmatique est très faible et l'interprétation du chromatogramme incertaine. En phase acide, il existe un pic peu important qui peut correspondre à des iodothyronines.

L'analyse histologique du parenchyme thyroïdien montre des vésicules d'assez grande taille, de forme sphérique ou ovale, non festonnée. Les vésicules sont revêtues par un épithélium cubique bas, bien régulier, à noyau basal ou médian, mais occupant souvent la hauteur totale de la cellule. Elles sont parfois vides, mais le plus souvent remplies par une colloïde de densité variable, pâle, présentant très peu de figures de résorption périphérique, mais fréquemment de grandes vacuoles centrales arrondies avec quelques granulations basophiles.

La lobulation de la glande est assez nette, mais le collagène n'y est guère plus abondant ou plus dense que normalement. Les capillaires inter-vésiculaires sont bien marqués, souvent un peu congestifs.

Aucun signe inflammatoire interstitiel.

L'ensemble structural correspond au type 2 de notre classification.

Le test à la DIT n'a pas été réalisé.

En résumé, hypothyroïdie avec glande en place, de volume supérieur à la normale, mais fixant peu l'iode radio-actif. Les composés iodés libérés dans le plasma sont en grande partie insolubles dans le butanol. La présence d'anticorps antithyroïdiens pourrait faire penser à une thyroïdose d'involution. Mais le début du myxœdème est relativement précoce et l'analyse histologique ne montre aucun signe d'inflammation interstitielle.

OBSERVATION n° 14

MAD... Pascal, né le 8 novembre 1958.

Antécédents familiaux.

Père d'origine polonaise; mère champenoise. Aucune maladie thyroïdienne chez les ascendants.

La fratrie est constituée:

1° de deux jumeaux, dont 1 mort-né;

2° du malade;

3° d'une petite fille de 3 ans, bien portante.

Antécédents personnels.

Grossesse normale. Poids de naissance: 4,000 kg. Aucune anomalie pendant l'accouchement et pendant la période néo-natale; en particulier pas d'ictère appréciable.

Premiers signes.

Ils sont tardifs. L'enfant se comporte à peu près normalement pendant les deux premières années de la vie. Il est même assez vif et coléreux. Il marche bien à 15 mois. Son développement staturo-pondéral est normal. Les parents remarquent cependant:

- un retard dentaire: première dent à 1 an; prémolaires à 18 mois; canines à deux ans et demi;
- un petit retard du langage: premiers mots vers 15 mois;
- une tendance aux otites.

Ces signes s'exagèrent dans le courant de la troisième année; bien plus, de nouveaux symptômes apparaissent:

- constipation opiniâtre, avec météorisme abdominal;
- asthénie avec épisodes lipothymiques fréquents;
- la pâleur n'est cependant pas très considérable et l'anémie peu sévère (3 500 000 globules rouges).

Cet état motive une consultation médicale (juillet 1963). Le diagnostic de myxœdème est porté à la lecture des clichés du poignet qui montrent un retard osseux d'environ 3 ans.

A l'âge de 4 ans et demi: il est hospitalisé dans le Service. Sa taille est de 93 cm; son poids de 16,200 kg. Le retard staturo-pondéral est d'environ 1 an. L'âge osseux est de 18 mois, sans dysgénésie nette. Par contre, l'âge mental est sensiblement normal. Parmi les signes morphologiques, les plus évocateurs sont l'ensellure nasale et une certaine bouffissure du visage. La voix est rauque et la langue épaisse. On note aussi une hypertrophie des mollets et une hypotonie abdominale avec ballonnement.

Des investigations complémentaires sont alors exécutées et un traitement thyroïdien (10 cg d'extrait par jour) mis en œuvre. L'enfant se développe dès lors normalement et lorsqu'il est revu l'année suivante, pour une biopsie thyroïdienne, son examen clinique et radiologique est normal.

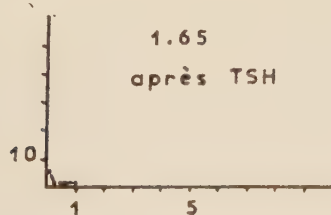
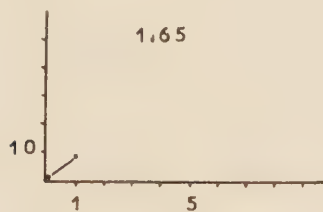
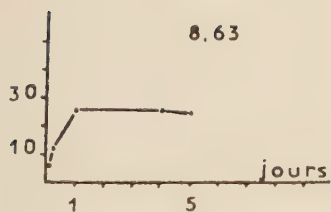
Résultats des investigations complémentaires (juillet 1963):

- iode 127 plasmatique total: 16 μ g/100 ml;
- iode 127 retenu sur Sephadex: 2,5 μ g/100 ml;
- absence d'anticorps sériques antithyroïdiens décelables par les méthodes d'immunofluorescence et de BOYDEN.

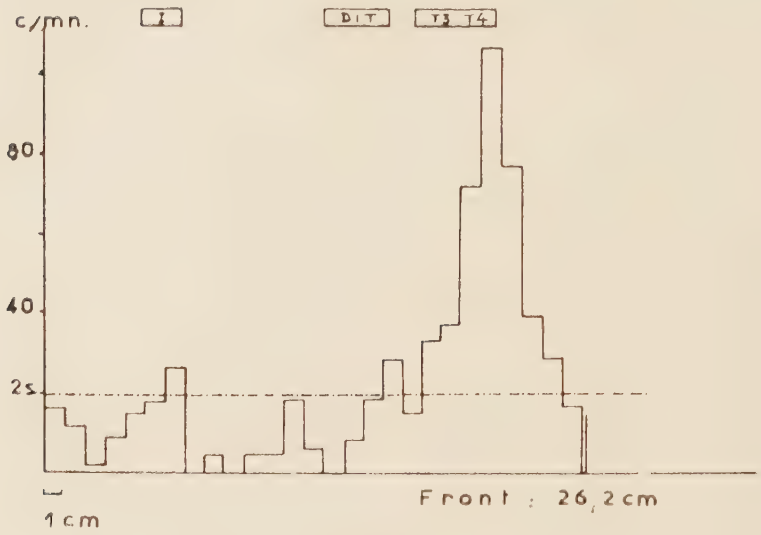
Scintigramme



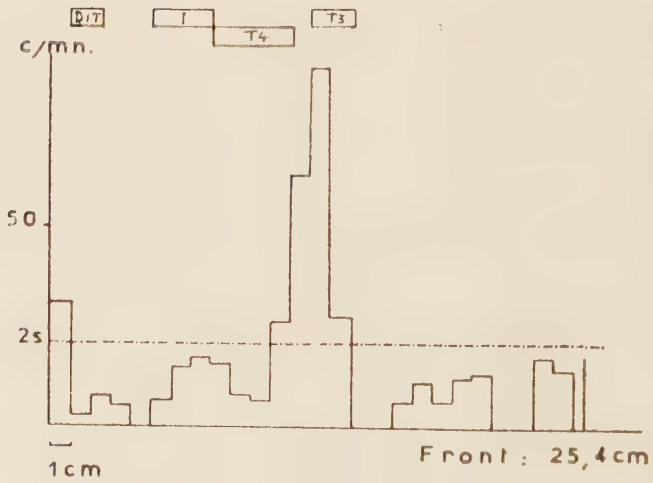
Fixation thyroïdienne



Chromatographie plasmatique



Phase acide



... Phase basique

Fixation :

1 ^{re} heure :	5,8 %
1 ^{er} jour :	27 %
4 ^e jour :	27 %
5 ^e jour :	26 %.

Poids de la glande, estimé d'après le scintigramme: environ 4 g. Seul le lobe gauche fixe l'iode radioactif et apparaît sur la scintigraphie.

PB ^{131}I à la 24^e heure (taux de conversion): 32,8 %.

BE ^{131}I à la 24^e heure: 70 % de la radioactivité plasmatique totale.

Chromatographie de l'extrait butanolique du plasma: présence d'un pic assez élevé correspondant aux iodothyronines.

L'enfant est revu en janvier 1965:

l'épreuve à la TSH est négative;

exploration chirurgicale de la région thyroïdienne:

aucune formation d'allure glandulaire n'est trouvée au cours de l'intervention, bien que le scintigramme montre l'existence d'une zone fixant l'iode au niveau de la face latérale gauche du cartilage thyroïde.

Divers prélèvements sont effectués à ce niveau: ils correspondent tous à du tissu musculaire.

Le test à la DIT est négatif.

En résumé, la situation relativement haute de la glande thyroïde et la présence d'iodothyronines à la chromatographie plasmatique plaident en faveur d'une insuffisance volumétrique de la glande par défaut de migration. Il est possible que cette observation ait en effet la signification d'une ectopie basse et latéralisée, peut-être intrathyroïdienne.

OBSERVATION n° 15

MAU... Gérard, né le 13 janvier 1953.

Antécédents familiaux.

Deux frères bien portants.

Premiers signes et diagnostic.

A 8 mois et demi (poids : 7,350 kg), il est hospitalisé pour encéphalopathie. Il est anorexique et ne prend pas de poids. A l'examen, on note son facies bouffi, son nez épaté, la macroglossie avec bouche entr'ouverte, l'infiltration des téguments, la teinte cireuse de la peau et la somnolence.

Cholestérol : 3,84 g/l.

Pas de point d'ossification carpien.

Le diagnostic de myxœdème est porté et le traitement par extrait thyroïdien est commencé à doses croissantes : 1cg, jusqu'à 4 cg par jour. La transformation est rapide. L'appétit revient et l'enfant s'éveille.

Evolution:

A 11 mois, première dent.

Premiers pas et premiers mots à 2 ans.

A deux ans et demi (poids : 13,300 kg ; taille : 87 cm), l'enfant, traité régulièrement, a un aspect normal. Le taux du cholestérol est de 2,5 g/l.

Une épreuve à l'iode radioactif est faite avec une dose de 120 microcuries : fixation négligeable de l'ordre de 1 %.

Le traitement est poursuivi avec 5 cg d'extrait thyroïdien par jour.

A 4 ans (poids : 17,750 kg ; taille : 105 cm), après un arrêt de traitement de 6 mois, l'enfant est revu au Service. Sa peau est sèche et squameuse. Il n'a pas de sourcils. Sa macroglossie discrète rend la parole hésitante. On parle de guérison clinique tellement les signes sont minimes.

L'âge osseux correspond à 3 ans 6 mois. Pas de dysgénésie épiphysaire.

Cholestérol : 3,15 g/l.

Une nouvelle épreuve à l'iode radioactif est faite avec une dose de 295 microcuries.

Fixation :

1 ^{re} heure	: 49	%
1 ^{er} jour	: 10	%
4 ^e jour	: 7,50	%
7 ^e jour	: 5	%

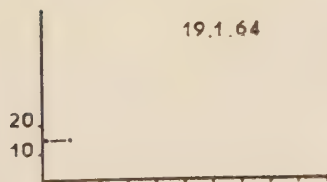
La période biologique est de 6 jours.

La recherche directionnelle montre une glande thyroïde augmentée de volume, mais symétrique.

Scintigramme



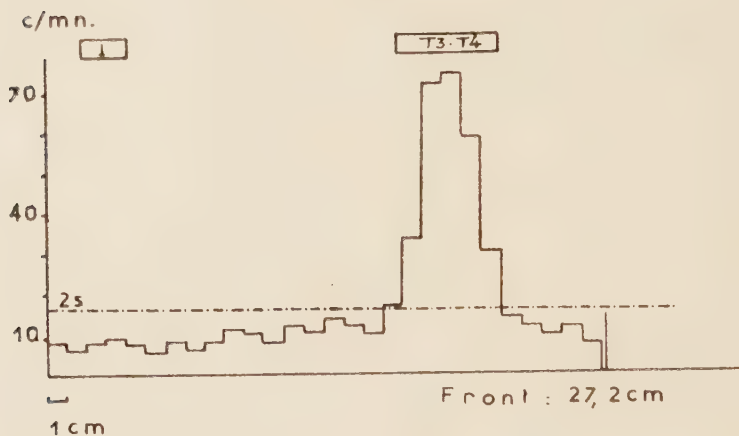
Fixation thyroïdienne



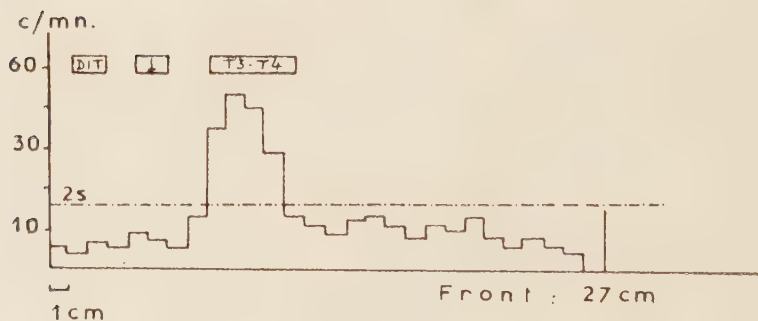
Pendant deux ans, le traitement est arrêté.

A 8 ans et demi (poids: 25,800 kg; taille: 115 cm), les signes d'hypothyroïdie réapparaissent mais ils restent discrets. Le teint est cireux, la peau est sèche. Les phanères sont normales. La voix est rauque, mais la langue est normale.

Chromatographie plasmatique



Phase acide



Phase basique

Age osseux: 4 ans.

Age mental: 7 ans.

Cholestérol: 3,58 g/l.

On reprend le traitement avec une dose de 10 cg d'extrait thyroïdien par jour.

Une première biopsie thyroïdienne est faite le 15 novembre 1960. L'examen histologique montre un aspect de type hyperactif

et même hyperplasique. En fait, il s'agit d'une dysplasie. Cet aspect rappelle celui du goitre microfolliculaire. Il n'y a aucun élément pouvant faire évoquer la maladie d'Hashimoto.

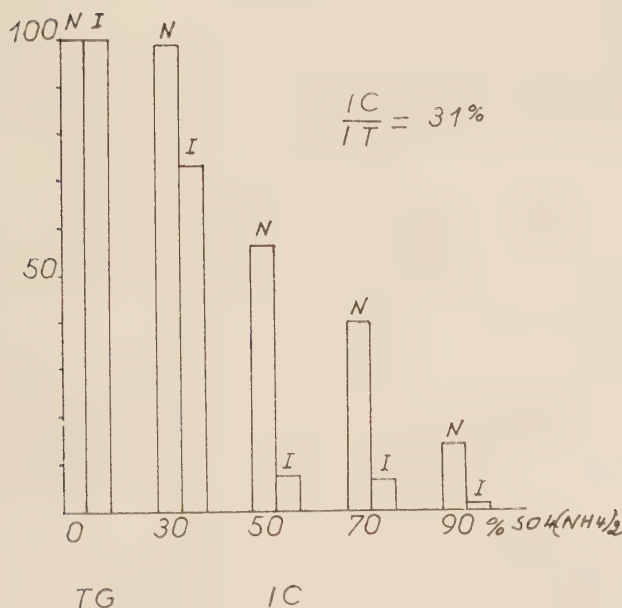
L'enfant est revu en consultation à deux reprises, à 9 ans et à 9 ans et demi:

A 9 ans, sa taille est de 123 cm, son poids de 23,8 kg;

A 9 ans et demi, sa taille est de 132 cm, son poids de 29 kg.

La thyroglobuline est maintenue à la dose de 10 cg par jour.

Etude biochimique du contenu thyroïdien
Composition protéique



Analyse chromatographique

MIT = DIT — T4 — T3

A 11 ans (janvier 1964), il est convoqué pour des examens complémentaires, après interruption du traitement pendant 1 mois: sa taille est de 1,40 m; son poids de 42,200 kg. Son âge mental correspond à son âge réel; mais il reste instable. L'âge osseux est normal.

Résultats des investigations complémentaires (janvier-février 1964):
absence d'anticorps antithyroïdiens décelables dans le sérum
de l'enfant (immunofluorescence; BOYDEN);

fixation:

1^{re} heure : 15 %
1^{er} jour : 15,8 %;

poids de la glande (estimé d'après le scingramme): entre 12
et 13 g;

épreuve au thiocyanate de potassium (sur glande restante):
négative.

PB ¹³¹I à la 24^e heure (taux de conversion): 80 %;

BE ¹³¹I à la 24^e heure: 94 % de la radioactivité plasmatique;

chromatographie de l'extrait butanolique plasmatique:

présence d'iodothyronines en assez grande quantité, tant en pha-
se acide qu'en phase basique. L'aspect du chromatogramme est donc
pratiquement normal.

Analyse biochimique du contenu thyroïdien.

L'iodoprotéine thyroïdienne est constituée essentiellement de TG.
On y trouve également un taux assez important d'iode corpuscu-
IC

laire: $\frac{\text{---}}{\text{IT}} = 31 \%$.

IT

L'hydrolysate de l'extrait renferme de la thyroxine (T4) et de la
3: 5: 3'-triiodothyronine (T3) avec un rapport monoiodotyrosine
(MIT) sur diiodotyrosine (DIT) voisin de 1.

L'analyse histologique montre des vésicules de petite taille, à la
lumière parfois réduite ou même virtuelle.

Leur épithélium est cubique simple, mais la répartition et le vo-
lume des noyaux sont très variables: certains même sont très vo-
lumineux, à chromatine dense ou plus rarement poussiéreuse. Le
cytoplasme est acidophile, parfois granuleux. Le noyau est médian
ou situé plus près du pôle basal de la cellule.

Le contenu colloïde est généralement dense, rétracté, souvent
fragmenté en plusieurs boules, et sa colorabilité est variable, am-
phophile. Dans une minorité de vésicules, la colloïde est d'aspect
plus habituel, acidophile moins dense, avec quelques figures de ré-
sorption.

Les capillaires intervésiculaires sont généralement collabés. Le
stroma conjonctif de la glande est assez abondant, les lobules étant

divisés par des bandes collagènes assez larges, bien vascularisées. Il n'y a pas de cellules interfolliculaires.

Ceci correspond sensiblement au type 3 de notre classification.

Le test à la DIT est d'interprétation incertaine. Il paraît exister un trouble partiel de la déshalogénéation, puisqu'on retrouve, dans les urines recueillies pendant les deux heures suivant l'ingestion de DIT, 21 % de la radioactivité sous forme d'iodotyrosines.

En résumé, glande thyroïde de volume normal, à fixation relativement élevée, et fabriquant des iodothyronines.

Un trouble de l'utilisation périphérique des hormones est peu vraisemblable, étant donné le bon résultat thérapeutique.

On pourrait incriminer une anomalie de transport hormonal (augmentation de la capacité de fixation de la TBG), car le PBI est supérieur à la normale (80 % à la 24^e heure) et qu'il existe un trouble partiel de la déshalogénéation des iodotyrosines.

OBSERVATION n° 16

RI... Dominique, née le 30 mai 1960.

Antécédents familiaux.

Parents consanguins (voir arbre généalogique).

Origine dans un isolat de la Meuse.

2 cousins myxœdémateux (voir arbre généalogique).

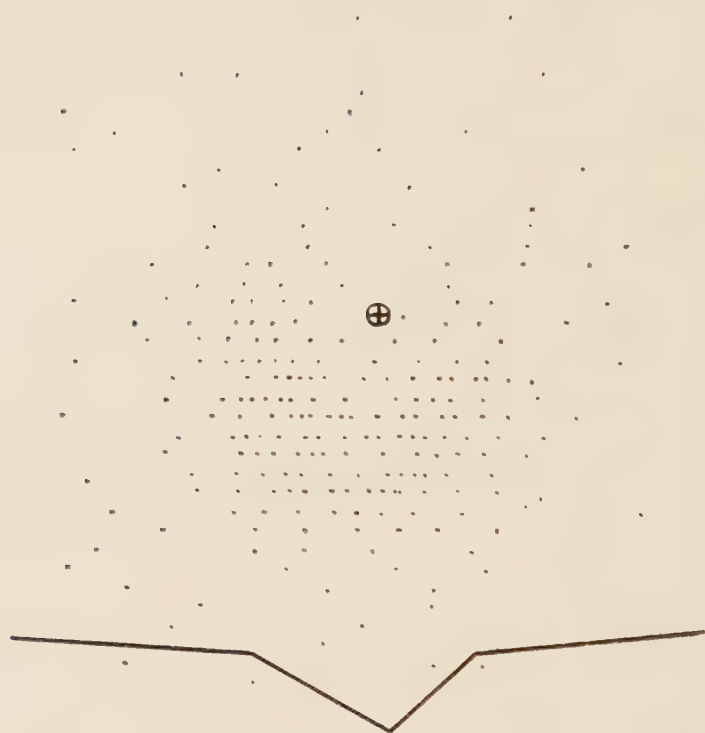
2 frères jumeaux bivitellins, bien portants.

Premiers signes et diagnostic.

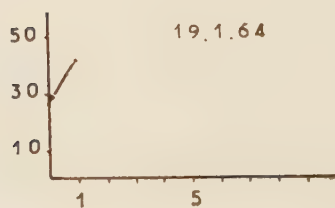
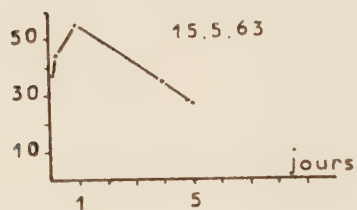
L'enfant est vue pour la première fois dans le Service le 7 mai 1963, à l'âge de trois ans. Elle est adressée pour retard staturo-pondéral; en effet, elle ne mesure que 78 cm pour un poids de 11,100 kg. Pas d'antécédents pathologiques en dehors de la notion de convulsions hyperthermiques probables.

L'examen clinique découvre une ensellure de la base du nez, une rugosité de la peau, une infiltration lipidique des tissus de la base du cou, une hypertrophie de la musculature des membres, une rauçité de la voix, des troubles phanériens et une petite hernie ombilicale. Mais ces signes sont tous discrets et n'altèrent pas d'une manière caricaturale la physionomie de l'enfant.

Scintigramme



Fixation thyroïdienne

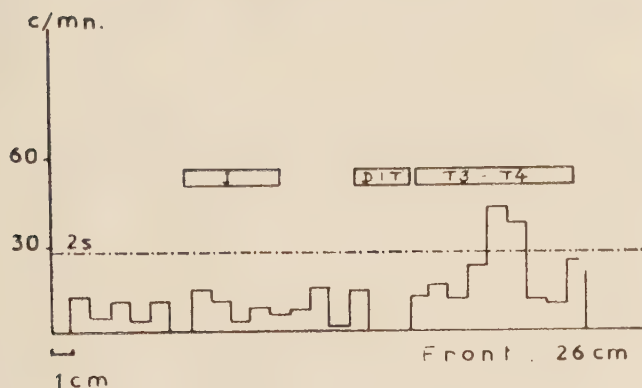


La constipation est opiniâtre et l'on note une bradycardie sinusale.

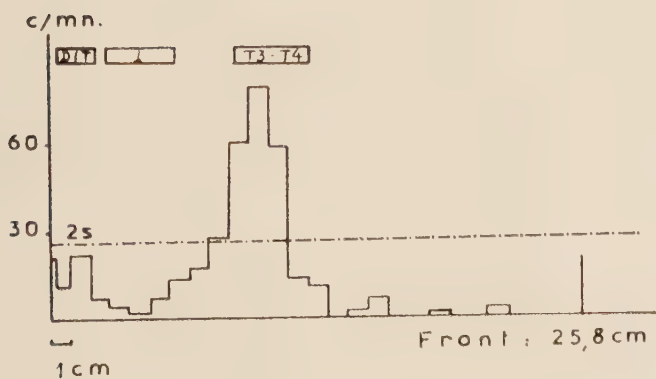
L'âge osseux est de 6 mois pour 3 ans d'âge réel.

Cholestérol: 3,16 g/l.

Chromatographie plasmatique



Phase acide



Phase basique

Les radiographies du crâne montrent une ostéopétrose discrète.

Il existe un léger retard psycho-moteur.

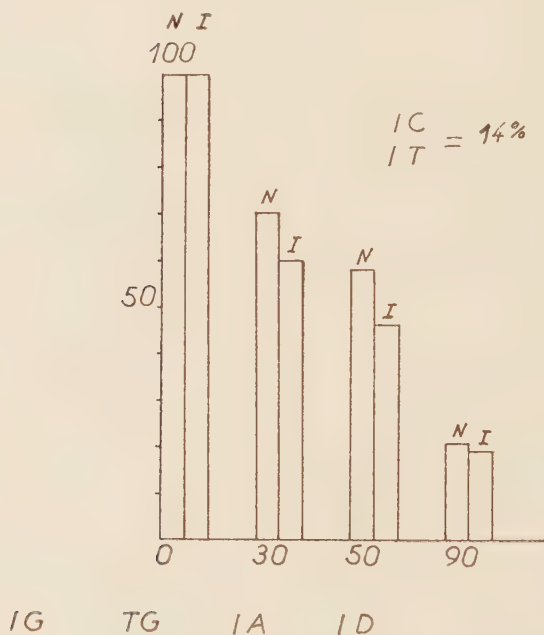
Les parents n'ont pas été surpris de son comportement; ils la trouvaient simplement calme et toujours constipée.

Une fixation à l'iode radioactif a été réalisée le 15 mai 1963 :

1^{re} heure : 38 %
 4^e heure : 44 %
 1^{er} jour : 55 %
 4^e jour : 36 %
 5^e jour : 27 %

Etude biochimique du contenu thyroïdien

Composition protéique



Analyse chromatographique

DIT en excès sur MIT — T4 (traces)

Cette courbe est remarquable d'une part par le taux de fixation d'emblée très élevé et par la fuite iodée qui est assez rapide entre le premier et le cinquième jour. La photoscintigraphie met en évidence une glande thyroïde assez volumineuse située en position normale. La période biologique de l'iode est de l'ordre de 4 jours.

L'enfant est soumise à un traitement par extrait thyroïdien, jusqu'à 15 cg par jour, ce qui entraîne des modifications morphologiques rapides.

En résumé, il s'agit donc d'une hypothyroïdie fruste, d'apparition relativement tardive, semblant correspondre, étant donné la notion d'antécédents familiaux et la fixation thyroïdienne élevée, à un trouble congénital de l'hormonogenèse.

L'enfant est revue à l'âge de 3 ans et demi pour des investigations complémentaires.

Elle mesure 89 cm et pèse 11,800 kg.

Son âge osseux est de deux ans et six mois.

Elle est vive et s'intéresse à son entourage.

Après l'hospitalisation les doses d'extrait thyroïdien sont augmentées à 15 cg par jour.

Résultats des investigations complémentaires (janvier 1964):

absence d'anticorps antithyroïdiens décelables par l'une quelconque des techniques de détection (immunofluorescence; BOYDEN).

Fixation:

1^{re} heure : 29 %

1^{er} jour : 41 %;

poids de la glande, estimé d'après le scintigramme: environ 5 g;

épreuve au thiocyanate de potassium (réalisée à deux reprises): négative;

PB ¹³¹I à la 24^e heure (taux de conversion): 54 %;

BE ¹³¹I à la 24^e heure: 76 % de la radioactivité plasmatique:

chromatographie de l'extrait butanolique plasmatique: elle montre la présence d'un pic de radioactivité dont la situation n'est pas superposable à celle des iodothyronines entraînées. Il est probable que le plasma contienne outre des iodothyronines un ou plusieurs corps iodés inhabituels;

analyse biochimique du contenu thyroïdien: la composition protéique de la thyroïde est très différente de celle d'une glande normale. Elle contient peu de TG, mais surtout IA et IG, et aussi une quantité élevée de ID.

L'hydrolyse révèle la présence de traces de T4, à côté d'un excès de DIT par rapport à MIT;

l'analyse histologique est faite avec un petit fragment de tissu thyroïdien, altéré par le prélèvement, dont la lobulation n'apparaît plus, et assez fortement sclérosé par un collagène abondant qui s'insinue entre les vésicules.

Celles-ci sont de petite taille, à la lumière réduite ou même absente. Le revêtement épithélial cubique présente quelques irrégularités, avec présence de noyaux très volumineux et denses.

Dans les quelques-unes qui renferment de la colloïde, celle-ci est dense, amphophile et l'épithélium est aplati au pourtour. On note la présence de quelques cellules interfolliculaires pas très évidentes (il s'agit peut-être de vésicules coupées tangentiellement).

Ceci correspond au type 3 de notre classification.

Le test à la DIT (juillet 1963) est négatif.

En résumé, hypothyroïdie familiale avec glande en place, de volume un peu inférieur à la normale.

L'analyse biochimique du tissu thyroïdien montre un arrêt partiel de la biosynthèse au stade de la « condensation » des iodotyrosines. Une certaine quantité d'iodothyronines est retrouvée dans le plasma.

La composition protéique thyroïdienne est entièrement différente de celle d'une glande normale: on y trouve une iodoalbumine ainsi qu'une iodoglobuline différente de la TG.

TABLEAU

TABLEAU GENERAL DES RESULTATS DES EXAMENS PRA

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES									EXPLORATION						
n°	NOM SEXE	âge (jan. 64)	goi- tre	ostéo- pétror- se	antéc. thyr. famil.	préca- cité des signes	sévéri- té ini- tiale	résult. provi- soire	poids thyr. estimé	poids réel théor.	FIXATION			TSH	th cy na
1	BIG. ♀ Patricia	1an		+		+	+	B	3-4g	1,5	 24	41			-
2	CHA. ♀ Colette	10ans		+		+	+	M	3-4g	0,4	 21	14			-
3	COL. ♀ Pascale	6ans		-		++	+	TB	env.9g	1,3	 20	18			-
4	DEL. ♂ Jacques	6ans		+		+	+	B	env.9g	1,3	 40	 38	37		+
5	DEL. ♀ Nadine	7ans 12				++	+	B	12-13g	1,6	 9	 45	 48		-
6	DON. ♂ Joël	16ans 12	+	-		-	+	B	env.30g	2,3	 67				-
7	DON. ♀ Yvette	22 ans	+	-		+	+	M	1/2 thyr. 11-12g	1,1	 39				-
8	FRA. ♂ Léonardo	9ans		++		++	++	M	env.3g	0,4	 75	 11	 086	-	
9	GER. ♀ Patricia	9ans	+	-		++	+	B	à 6ans env.10g	1,6	60				-
10	GUE. ♂ J.Luc	6ans		-		++	+	B	env.4g	0,6	 13	 53	5		-
11	JUN. ♀ Sylvie	4ans		-		++	+	B	env.5g	0,8	 11	 6	 4	-	
12	KRI. ♀ Andréa	14ans		+		+	+	B	env.5g	0,5	 49	 20	 45		-
13	LEM. ♂ Eric	10ans 12				+	+	B	env.12g	1,6	 19	 16			-
14	MAD. ♂ Pascal	4ans 12				-	+	B	env.4g	0,6	 27			-	-
15	MAU. ♂ Gérard	11ans				+	+	B	12-13g	1,1	 49	16			-
16	RIC. ♀ Dominique	3ans 12		+		-	+	B	env.5g	0,8	 55	41			-



notion de maladie thyroïdienne familiale



notion de myxœdème familial



Fixation :

aspect en clocher



maximum de fixation



aspect en plateau

précocité des signes :

- après 2 ans

+ avant 2 ans

++ avant 3 mois

16 CAS D'HYPOTHYROIDIE AVEC GLANDE EN PLACE

THYROÏDIENNES						EXPLORATIONS SÉRIQUES																	
PROTEINES THYROÏDIENNES				CHROMATO. THYROID			CHROMATO. PLASMATIQUE				PBI 131 (In-dex)	BEI 131	PBI 127	iode 127 total	test à la DIT	ANTI CORPS							
G	TG	IA	ID	I ⁻	tyros	T3.T4	I ⁻	tyros	T3.T4	x						mère				enfant			
																acy	aco	an	hp	acy	aco	an	hp
	TG		ID	+	mit DIT					?	62%	52%	1,5	5,1						-	-	-	-
G	TG								?	+	17%	66%			-					-	-	-	-
							?		+	+	32%	65%	2,7	4,3	-	-	?	-	-	?	+	-	-
	TG	IA	ID	+	mit DIT				?	+	28%	82%	0,3	1,8	-					-	-	-	-
							?	+	+		37%	92%			+					-	?	-	1/5
				+	mit DIT						32%		0,85	1,5	-					-	-	-	-
				+	mit DIT						22%		6	2300									
				+	MIT dit						5%				-					-	-	-	-
				+	mit DIT	+		+	+				0,6	1,4	±					-	-	-	-
	TG				MIT DIT					+	10%	62%	1,2	2,4	-					-	-	-	-
										+	20%	32%				±	-	-	-	-	-	-	-
									?	+	57%	71%								-	-	-	-
									?	+	25%	49%	2,15	2,15		±	-	-	-	++	acc	-	-
									+		33%	70%			-					-	-	-	-
	TG				MIT DIT	+			+		80%	94%			±					-	-	-	-
G	TG	IA	ID		mit DIT	+			+		54%	76%			-					-	-	-	-

Protéines thyroïdiennes
(Courbes de relargage)
IC: iode corpusculaire
IG: iode globulinique
TG: thyroglobuline
IA: iode albuminique
ID: iode dialysable

Le PB¹³¹I et le BE¹³¹I
sont mesurés à la 24^e
heure

L'iodémie 127 est exprimée
en microgrammes %

Anticorps:
acy: anticytoplasmiques
aco: anticolloïde
an : antinucléaires
hp : hémagglutination pas-
sive

PLAN D'ENSEMBLE DE LA TROISIEME PARTIE

- I — Analyse des résultats.
 - II — Etude comparative : principales corrélations dégagées.
 - III — Essai de classification.
 - IV — Interprétation des résultats.
 - V — Conclusion.
-

I — ANALYSE DES RESULTATS

Les renseignements obtenus concernent essentiellement :

- le poids de la glande,
- la protéinogénèse,
- les différentes étapes de la thyroxinogénèse,
- l'activité fonctionnelle du corps thyroïde,
- sa structure histologique,
- la présence ou l'absence d'anticorps antithyroïdiens dans le sang de la mère et celui de l'enfant.

A — Le poids de la glande.

Ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, celui-ci n'a pu être obtenu dans la majorité des cas qu'avec une certaine approximation, à partir de la surface de projection de la glande dans un plan frontal.

Dans le cas des observations 6 et 7, le scintigramme n'ayant pas été réalisé, l'appréciation, encore plus grossière, est basée sur l'aspect de la glande au cours de l'intervention ou sur le poids mesuré de la pièce opératoire, représentant à peu près la moitié du parenchyme thyroïdien (obs. 7). Cette méthode aboutit, pensons-nous, à une sous-estimation du poids glandulaire dans ces deux observations. Il s'agit en effet de deux enfants, frère et sœur, dont les goîtres sont cliniquement les plus volumineux de ceux que nous avons observés. Ce fait n'apparaît pas dans l'observation n° 7 à la lecture du tableau. Nous pensons que cette discordance est due aux différences de techniques

d'appréciation du volume glandulaire et qu'il faut cependant ranger la thyroïde 7 parmi les glandes hypertrophiques.

Les observations 9 et 13 offrent l'exemple d'une autre discordance: dans l'un des cas (obs. 13), le sujet, dont la glande est hypertrophique selon les calculs (poids réel/poids théorique = 1,6), n'a pas été considéré comme goitreux; le goitre est, par contre, évident dans l'observation 9 pour le même rapport de 1,6 — Nous expliquons ce fait par le caractère de l'hypertrophie: nodulaire et donc plus apparente dans l'observation 9, elle est diffuse et passe inaperçue dans l'observation 13 —.

Les poids réels ont été comparés aux poids théoriques moyens, selon WEGELIN (268):

Age	Poids de la glande	Age	Poids de la glande
—	—	—	—
6 mois	1,55 g	5 ans	8,6 g
1 an	2,4 g	6-10 ans	7,4 g
2 ans	3,73 g	11-15 ans	11,2 g
3 ans	6,1 g	16-20 ans.....	22 g
4 ans	6,12 g	21-30 ans	23,5 g

Cette comparaison nous a permis de classer les glandes étudiées sous trois rubriques:

hypertrophiques, lorsque le rapport poids réel/poids théorique est supérieur à 1,5;

normales ou subnormales, lorsqu'il est compris entre 0,7 et 1,5;

petites, lorsqu'il est inférieur à 0,7.

Nous comptons ainsi:

cinq glandes hypertrophiques: obs. 5 - 6 - 7 - 9 et 13; deux d'entre elles appartiennent à des sujets issus de la même fratrie (obs. 6 et 7);

six glandes de volume normal ou subnormal: obs. 1 - 3 - 4 - 11 - 15 et 16;

cinq glandes petites: obs. 2 - 8 - 10 - 12 et 14.

Les seize cas peuvent donc être divisés en trois groupes, différant par le volume de la glande, dont chacun comprend à peu près le tiers des observations.

B — La protéinogenèse.

Cette première étape de la fabrication hormonale, particulièrement importante, n'a subi un commencement d'exploration que dans six des cas étudiés. Il s'agit des observations 1 - 2 - 4 - 10 - 15 et 16.

La méthode élaborée par le Professeur MICHEL pour l'analyse des protéines thyroïdiennes nécessite des quantités d'extrait glandulaire dix fois inférieures à celles utilisées auparavant. D'autre part, dans l'étude de la précipitation des protéines par le $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)^2$, le nombre des points expérimentaux a été réduit aux seuls points indispensables à la caractérisation des différents composés protéiques: ces points correspondent à des concentrations de l'extrait salin en $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)^2$ représentant 0, 30, 50 et 90 % de la saturation.

Toutes les thyroïdes étudiées renferment de la thyroglobuline, en quantité plus ou moins grande.

La thyroïde de l'observation 2 en contient peu, mais le fragment analysé est riche en thymus, ce qui rend le résultat difficilement interprétable.

La thyroïde de l'observation 10 ne contient que de la thyroglobuline et sa composition est, sur ce point, tout à fait comparable à celle d'une glande normale.

Les thyroïdes des observations 4 et 15 sont également riches en thyroglobuline. La première contient aussi de l'iode albuminique et de l'iode dialysable; la seconde renferme surtout de la thyroglobuline, mais le taux d'iode insoluble est un peu supérieur à la moyenne.

Les deux autres thyroïdes (obs. 1 et 16) contiennent peu de thyroglobuline. L'une (obs. 1) renferme surtout de l'iode dialysable et une certaine quantité d'iode corpusculaire;

l'autre (obs. 16) est riche en iode globulinique, en iode albuminique et en iode dialysable.

Une iodoglobuline autre que la thyroglobuline n'est présente qu'une seule fois (obs. 16).

Le taux d'iode insoluble ou corpusculaire est supérieur à sa valeur moyenne dans les observations 1 - 2 et 15. En effet, le rapport iode corpusculaire sur iode total atteint respectivement dans ces trois cas les chiffres de 23, 27 et 31 %, alors qu'il avoisine 10 % ailleurs. Dans l'observation 15, cette augmentation du taux d'iode corpusculaire est la seule anomalie biochimique décelée.

Des iodoalbumines sont présentes dans les obs. 4 et 16, tandis qu'on trouve de l'iode dialysable dans les obs. 1 - 4 et 16.

En bref, si l'on exclut le cas de l'obs. 2, où le fragment analysé contenait du thymus, trois types distincts peuvent être définis d'après la composition protéique thyroïdienne :

1° ou bien elle est identique à celle d'une glande normale, ou en est très voisine : c'est le cas des obs. 10 et 15 ;

2° ou bien elle en est encore assez voisine, mais la glande contient, outre la thyroglobuline, une iodoalbumine et d'autres petites molécules iodées. C'est le cas de l'observation 4 ;

3° ou bien elle en est très différente. La thyroglobuline n'existe qu'en petite quantité et d'autres molécules iodées, plus grosses ou plus petites, constituent la majeure partie du contenu protéique. Les observations 1 et 16, représentant toutes deux un myxœdème familial, appartiennent à ce type.

C — Les différentes étapes de la thyroxinogenèse.

1° *La fixation iodée.*

L'accumulation de l'iode dans la thyroïde représente en effet la première étape de la thyroxinogenèse proprement dite. La fixation thyroïdienne d'iode radioactif traduit cette capacité de la glande à concentrer l'iodure en provenance du courant sanguin. Si le mécanisme de cette opération

n'est pas expliqué, il est vraisemblable qu'une protéine située dans la cellule, ou dans la membrane cellulaire, ou encore dans la colloïde, soit spécialement adaptée à capter des ions monovalents de volume ionique identique à celui de l'iode.

La fixation thyroïdienne de l'iode radioactif 131 , introduit dans l'organisme par voie orale, a été mesurée chez tous les malades à une ou à plusieurs reprises.

Les résultats permettent de considérer 3 groupes de sujets distincts par l'importance de la fixation maximale.

Le premier groupe comprend les fixations constamment inférieures à 12 %. Les observations 8 et 11 en font partie. Dans les deux cas, une épreuve à la TSH a été réalisée, et s'est révélée négative.

Le deuxième groupe comprend les fixations supérieures à 12 % et inférieures à 30 %, ainsi que les fixations variables d'une exploration à l'autre.

Ce groupe est le plus nombreux: il englobe huit observations: 1 - 2 - 3 - 10 - 12 - 13 - 14 et 15.

Le troisième groupe, comprenant les fixations constamment supérieures à 30 %, rassemble les observations 4 - 5 - 6 - 7 - 9 et 16.

L'allure de la deuxième courbe de fixation de l'observation 5 est curieuse: le maximum de fixation est précoce et la décroissance radioactive est extrêmement rapide et régulière.

Les 16 malades étudiés se répartissent donc ainsi:

- deux cas à fixation très faible, inférieure à 12 %;
- huit cas à fixation intermédiaire ou variable;
- six cas à fixation élevée, supérieure à 30 %.

2° *L'organification.*

Cette deuxième étape, suivant la première d'une façon quasi-instantanée, a été explorée 11 fois par l'épreuve au thiocyanate de potassium.

Dans cinq observations, elle n'a pas pu être étudiée, soit en raison de la fixation trop basse (obs. 8 et 11), soit du fait de l'indisponibilité des malades (obs. 6 - 7 et 9).

Une seule fois (obs. 4), la chute de la radioactivité après ingestion de thiocyanate a pu atteindre environ 30 % de la radioactivité initiale, rendant douteuse l'interprétation de l'épreuve. Chez les 10 autres malades, l'épreuve fournit des résultats négatifs.

La fréquence des troubles de l'organification paraît donc extrêmement réduite chez les malades étudiés.

3° *La déshalogénation.*

Le test à la DIT, explorant la déshalogénation extra-thyroïdienne des iodotyrosines, a été pratiqué également 11 fois. Dans les observations 2 - 3 - 4 - 6 - 8 - 10 - 14 et 16, soit huit fois, il est négatif, la presque totalité de la radioactivité étant éliminée dans les urines sous forme d'iodures.

Une fois (obs. 5), le test est positif, avec présence à la chromatographie urinaire d'un pic important de DIT.

Deux fois (obs. 9 et 15), il est d'interprétation douteuse puisque respectivement 30 % et 21 % de la radioactivité urinaire est représentée par des iodotyrosines. Cette réponse fait évoquer un trouble partiel de la déshalogénation des iodotyrosines.

4° *La condensation des iodotyrosines.*

Cette étape, très importante, a pu être explorée 9 fois par chromatographie de l'hydrolysât thyroïdien, après ingestion d'iode 131 .

3 fois seulement (obs. 9 - 15 et 16), des iodothyronines ont été mises en évidence, en quantité plus ou moins grande, sur le radiochromatogramme. Le rapport MIT/DIT est inférieur ou égal à 1. Dans l'observation 16, la thyroxine, seule thyronine décelée, n'existe qu'à l'état de traces.

Dans les 6 autres cas (obs. 1 - 4 - 6 - 7 - 8 et 10), l'hydrolyse enzymatique de l'extrait thyroïdien ne libère pas d'iodothyronines. Tout se passe comme si la synthèse hormonale s'arrêtait au stade des iodotyrosines. Le rapport MIT/DIT, le plus souvent inférieur à 1, est quelquefois égal à ce chiffre (obs. 10) ou lui est supérieur (obs. 8).

L'hydrolysate thyroïdien est habituellement riche en iodures (obs. 1 et 4); cependant la thyroïde 10 n'en contient pas.

En résumé, le « blocage de la condensation » des iodotyrosines est l'anomalie biochimique la plus évidente chez 6 de nos malades. Dans un autre cas, cette anomalie est incomplète. Deux fois, elle n'existe pas.

D — **L'activité fonctionnelle du corps thyroïde.**

Elle est d'appréciation assez imprécise, parce que le terme de « fonction thyroïdienne » prête lui-même à équivoque.

Si l'on envisage, comme critère de fonctionnement, la faculté de la glande de capter l'iodure circulant, la mesure de la fixation thyroïdienne, à différents moments, après l'ingestion de l'iodure, est indiscutablement un test infidèle:

L'avenir de l'iode ingéré dépend en effet:

- de son absorption intestinale,
- de sa diffusion dans les espaces interstitiels et les tissus,
- de son élimination par les émonctoires naturels,
- enfin, de sa captation thyroïdienne.

Si l'on envisage les composés iodés rejetés par la glande dans le sang circulant, et à condition de pouvoir éliminer un défaut d'organification des iodures, la rapidité de la fuite iodée glandulaire semble traduire plus fidèlement son activité fonctionnelle, c'est-à-dire sa faculté de transformer l'iode en composés organiques et de les excréter dans la circulation.

Eu égard aux renseignements que nous possédons, le fonctionnement thyroïdien peut être envisagé sous un double aspect: quantitatif et qualitatif.

a) *Aspect quantitatif.*

Deux critères nous serviront à l'estimation quantitative du fonctionnement thyroïdien: ce sont l'importance de la fixation et surtout celle de la fuite iodée thyroïdienne.

Nous avons déjà étudié la fixation thyroïdienne, et nous savons que nos malades doivent être distingués à cet égard en trois groupes.

L'appréciation de la fuite iodée permet également de distinguer trois groupes d'hypothyroïdiens:

- 1 — Un groupe à fuite iodée rapide: obs. 3 - 5 - 11 - 12 - 15 et 16.
- 2 — Un groupe à fuite iodée modérée: obs. 1 - 4 et 10.
- 3 — Un groupe à fuite iodée lente: obs. 2 - 8 - 13 et 14.

Nous pensons que la comparaison du critère « fixation » et du critère « fuite iodée » doit nous amener à une estimation assez valable de l'activité fonctionnelle glandulaire.

Ainsi considérons-nous que:

les glandes 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 15, 16 sont fonctionnellement actives ou très actives;

les glandes 1, 10, 11 ont une activité modérée;

les glandes 2, 8, 13 et 14 ont une activité réduite.

b) *Aspect qualitatif.*

L'activité fonctionnelle thyroïdienne peut être jugée d'un point de vue qualitatif.

par le PB ^{131}I , qui correspond à l'iode éliminé sous forme protéique et précipitable par l'acide trichloracétique;
par la mesure de la fraction DOW 50 de Blanquet;
par le BE ^{131}I , qui correspond à l'iode soluble dans le butanol;

par l'étude des chromatogrammes de l'extrait butanolique du plasma.

Il est probable que la majeure partie de l'iode excrété par ces glandes d'hypothyroïdiens l'est sous forme protéique, car l'étude du taux de conversion (PB ^{131}I) aboutit à une classification des observations sensiblement superposable à celle que nous avons proposée, en estimant l'activité fonctionnelle glandulaire d'après la fixation et la fuite iodée.

La mesure de la fraction DOW 50 de Blanquet d'iode 127 en microgrammes par 100 cm³ de plasma est d'interprétation délicate parce qu'on ignore quels sont exactement les produits iodés retenus par la résine dans ces cas pathologiques.

L'étude de l'iode soluble dans le butanol et celle des radiochromatogrammes de l'extrait butanolique plasmatique nous ont permis d'apprécier la qualité du produit iodé libéré.

1° *La mesure du BE ^{131}I à la 24^e heure a été réalisée 12 fois.*

2 fois (obs. 11 et 13), le BE ^{131}I est inférieur à 50 % de la radioactivité plasmatique totale.

2 fois (obs. 1 et 10), l'extraction est laborieuse et le BE ^{131}I est compris entre 50 et 65 %.

Dans tous les autres cas, le BE ^{131}I est supérieur ou égal à 65 %. Il atteint 94 % dans l'observation 15.

2° *Des chromatogrammes de l'extrait butanolique plasmatique ont été effectués 13 fois.*

Quatre types de malades peuvent être distingués.

Le premier type est représenté par l'observation 3, où des composés iodés anormaux sont déversés en grande quantité dans la circulation, peut-être associés à de plus faibles quantités d'iodothyronines. La notion de surdité chez l'enfant pose le problème de la toxicité de ces produits pour le nerf auditif.

Le deuxième type est celui de l'observation 5, où, à côté des iodothyronines normales, apparaissent sur les chromatogrammes des pics d'iodotyrosines. Le trouble de la désalogenation est confirmé par le test à la DIT.

Le troisième type réunit les observations 14, 15 et 16. Dans ces 3 cas, des iodothyronines sont libérées par la glande, reconnaissables à leurs limites de migration, en phase acide et en phase basique.

Au quatrième groupe appartiennent 7 observations : 1, 2, 4, 10, 11, 12, 13. Les composés iodés libérés dans la circulation et extractibles par le butanol sont probablement différents des iodothyronines mais, à l'opposé du type 1, la radioactivité plasmatique est faible.

La distinction de deux sous-groupes peut être tentée :

dans le premier (obs. 1, 2, 4, 10, 12), le composé iodé distinct des iodothyronines migre en phase acide au voisinage du front du chromatogramme, tandis qu'en phase basique il donne lieu à un pic ou à un pseudo-pic situé entre les iodures et les iodothyronines. Le BE ^{131}I est toujours supérieur à 50 %.

dans le deuxième, le BE ^{131}I est inférieur à 50 % et le composé iodé distinct des iodothyronines migre près du front du chromatogramme aussi bien en phase basique qu'en phase acide. L'observation 11 appartient à ce type, et peut-être l'observation 13 pour laquelle manque le chromatogramme en phase basique.

	NN Observations				
Type 1.					
Composé iodé anormal. Radioactivité élevée.	3				
Type 2.					
présence d'iodotyrosines + iodothyronines ..	5	9			
Type 3.					
Présence d'iodothyronines	14	15	16		
Type 4.					
Composé iodé anormal. Radioactivité faible.					
BEI > 50 %	1	2	4	10	12
BEI < 50 %	11	13			

Différents types d'observations distingués
d'après le chromatogramme de l'extrait butanolique plasmatique.

E — Structure histologique de la glande thyroïde.

Les différents types histologiques observés ont été décrits plus haut.

Une seule observation (10) correspond au type 1, caractérisé, essentiellement, par le grand diamètre de ses vésicules, la présence d'une colloïde craquelée et peu dense, un épithélium plat, un stroma important et hyalinisé.

Il existe dans cette glande des amas de noyaux épithéliaux interstitiels.

Quatre aspects histologiques se rapprochent du type 2: ce sont ceux des observations 8, 9, 12 et 13. Les vésicules y sont encore assez grandes, la colloïde est le plus souvent absente, l'épithélium cubique ou cylindrique bas, le noyau plutôt basal et le stroma peu important, collagène et sans infiltrats. Toutefois la thyroïde 8 se distingue un peu des autres par l'hyalinisation du stroma et la présence d'infiltrats lymphoplasmocytaires extracapsulaires.

On note dans la thyroïde 9 la présence de cellules interfolliculaires.

Six fois (obs. 1, 3, 5, 11, 15 et 16), la structure histologique de la glande est voisine du type 3: petites vésicules, présence d'une colloïde assez dense, épithélium cubique avec anisocaryose, cytoplasme dense et stroma collagène assez important.

Des cellules interfolliculaires ont été identifiées avec certitude dans l'observation 3. Elles sont douteuses dans les observations 1 et 16.

La seule observation 4 correspond au type 4, qui ne diffère du type précédent que par l'existence de capillaires extrêmement congestifs.

Enfin nous ne possédons pas de renseignements sur la structure histologique des glandes 2, 6, 7 et 14.

F — Présence ou absence d'anticorps antithyroïdiens dans le sang de la mère ou celui de l'enfant.

Des anticorps anticytoplasmiques ont été décelés dans le sang du malade deux fois sur 14 (obs. 3 et 13). Ces anti-

corps sont relativement abondants dans l'observation 13 où ils sont accompagnés d'anticorps dirigés contre le second antigène de la colloïde (CA2).

Des anticorps dirigés contre la colloïde ont été également trouvés dans l'observation 5, en faible quantité, ainsi qu'il apparaît d'après la technique d'immunofluorescence et d'après la réaction d'hémagglutination passive de Boyden.

En bref, trois malades sur quatorze possèdent des anticorps sériques :

anticytoplasmiques dans l'observation 3,
anticolloïde dans l'observation 5,
à la fois anticytoplasmiques et anticolloïde dans l'observation 13.

Faute d'une recherche systématique, les renseignements que nous détenons concernant les anticorps sériques maternels ne sont que fragmentaires. Nous avons décelé des anticorps anticytoplasmiques, en faible quantité, chez les mères des enfants 11 et 13. Dans le premier cas, il s'agit d'une femme atteinte d'un goitre avide d'iode dont trois enfants sont des myxœdémateux à glande thyroïde hypotrophique et dont la mère elle-même est goitreuse. Dans le deuxième cas, la présence d'anticorps anticytoplasmiques et anticolloïde a été aussi démontrée chez l'enfant. Le sérum maternel de l'observation 3 contient un très faible taux d'anticorps anticolloïde; cette femme n'a ni goitre, ni antécédents thyroïdiens particuliers.

II — ETUDE COMPARATIVE : PRINCIPALES CORRELATIONS DEGAGEES

Différents paramètres, soit cliniques, soit biochimiques, ont été déterminés dans un nombre suffisant de cas pour que leur étude comparative, à l'intérieur du groupe envisagé, puisse être réalisée.

Ils sont au nombre de 8 :

trois critères cliniques :

ostéopétrose,
notion de myxoedème familial,
précocité des signes cliniques ;

cinq critères biologiques :

- 1 — volume glandulaire (poids thyroïdien réel/
poids théorique),
 - 2 — histologie thyroïdienne,
 - 3 — activité fonctionnelle glandulaire envisagée
sous l'angle qualitatif (chromatographie
plasmatique),
 - 4 — activité fonctionnelle thyroïdienne envisagée
sous l'angle quantitatif,
 - 5 — présence d'anticorps antithyroïdiens dans le
sang de la mère ou de l'enfant.
- Ces critères sont étudiés successivement.

1° *L'ostéopétrose.*

Dans les 9 observations utilisables à cet égard, il existe une bonne corrélation entre l'absence d'ostéopétrose et l'existence d'îlots épithéliaux interstitiels (obs. 3, 9 et 10), ainsi qu'à l'inverse entre la présence d'une ostéopétrose et l'absence de cellules interfolliculaires (obs. 1, 8 et 12). Les observations 1 et 16 sont d'interprétation discutable, car les îlots interstitiels mis en évidence correspondent probablement à des follicules coupés tangentiellement. Enfin, l'exemple apparemment contradictoire de l'observation 11 (absence conjuguée d'ostéopétrose et de cellules interfolliculaires) s'explique peut-être du fait d'un traitement particulièrement précoce par les extraits thyroïdiens totaux.

Aucune corrélation satisfaisante n'a été décelée entre l'ostéopétrose et les autres critères étudiés: qualité de la sécrétion thyroïdienne, PB ¹³¹I, présence ou absence d'anticorps antithyroïdiens.

De ces considérations, il résulte que la présence certaine de cellules interfolliculaires coïncide dans trois observations avec une absence d'ostéopétrose; la proposition inverse (ostéopétrose - absence de cellules interfolliculaires) n'est pas infirmée par l'étude des 6 autres cas.

2° *Notion de myxœdème familial.*

La notion de myxœdème familial ne permet pas de préjuger du poids de la glande, non plus que de l'importance de la fixation maximale: on observe, en effet, dans les cas familiaux, des poids glandulaires et des valeurs de fixation extrêmes.

Les seuls types histologiques rencontrés dans ces observations sont les types 2 et 3; mais ce sont aussi les types histologiques les plus fréquents dans l'ensemble du groupe étudié.

Les seuls cas de myxœdème familial (obs. 1 et 16), envisagés du point de vue de la composition protéique thyroïdienne, se caractérisent par la pauvreté de leur thyroïde en thyroglobuline.

Aucun anticorps antithyroïdien n'a été décelé dans le sérum des enfants atteints de myxœdème familial, même lorsqu'il s'agit de myxœdémateux à glande hypotrophique (obs. 8 et 11). Par contre, dans l'observation 11, un faible taux d'anticorps anticytoplasmiques a été découvert dans le sérum maternel.

3° *Précocité des signes cliniques.*

Il n'y a pas de correspondance entre la précocité des signes cliniques et les valeurs de fixation thyroïdienne.

La présence d'iodothyronines en chromatographie thyroïdienne ou en chromatographie plasmatique ne coïncide pas obligatoirement avec une apparition plus tardive des troubles (obs. 5 et 10).

L'iodémie protéique 127 (fraction f₃ de Blanquet) n'est pas toujours basse en cas de myxœdème précoce.

4° *Volume glandulaire.*

Le rapport poids estimé/poids théorique est grossièrement proportionnel à l'importance de la fixation maximale moyenne. Un certain nombre d'observations se distinguent cependant des autres à cet égard :

petite glande avide d'iode de l'observation 12;
glandes assez volumineuses, à fixation modérée, des observations 3 et 13.

Cette discordance entre l'activité fonctionnelle des glandes et leur volume apparaît encore davantage par comparaison du poids glandulaire et du PB ¹³¹I. Deux types de glandes se distinguent alors :

les petites glandes à PBI relativement élevé (obs. 12 - 14 - 16);
les glandes volumineuses à PBI relativement bas (obs. 3 - 4 - 5 - 6 - 13).

Peut-être ne faut-il voir dans ces faits qu'une différence de rapidité du métabolisme iodé intraglandulaire. Certaines glandes de petit volume auraient un pool iodé faible et

un turn-over rapide (ex.: obs. 12), d'autres un pool iodé important et un turn-over ralenti (ex.: obs. 13).

Parmi les 5 glandes de petit volume
poids réel
 $\left(\frac{\text{poids réel}}{\text{poids théorique}} \right)$ inférieur à 0,7),
aucune n'appartient au type histologique 3.

Il ne semble pas exister de relation entre le volume glandulaire et la qualité de la sécrétion thyroïdienne, estimée d'après les chromatogrammes plasmatiques.

Les anticorps antithyroïdiens n'ont été décelés que chez des enfants à glande hypertrophique (obs. 3, 5 et 13).

5° *Histologie glandulaire.*

Les critères histologiques utilisés nous ont permis de décrire 4 types anatomo-pathologiques différents.

La confrontation de l'histologie glandulaire avec les autres critères est particulièrement décevante, et il ne semble exister aucune corrélation entre la structure histologique et les caractères biochimiques étudiés.

C'est à l'activité fonctionnelle que l'histologie glandulaire mérite surtout d'être comparée. Il faut remarquer, à ce sujet, que le type 2, avec absence complète ou subtotale de colloïde, ne s'accompagne pas nécessairement de signes biologiques d'hypofonctionnement glandulaire (obs. 12). Il correspond aussi bien à des glandes hyperactives (obs. 9) qu'à des glandes présumées afunctionnelles (obs. 8 et 13). De même le type 3 s'observe à différents degrés d'activité fonctionnelle thyroïdienne.

6° *La qualité de la sécrétion thyroïdienne estimée d'après la chromatographie plasmatique et d'après le PB ¹³¹I.*

A — **D'après la chromatographie plasmatique.**

La présence d'un pic d'iodotyrosines dans le sang circulant est à rapprocher d'une fixation élevée et d'un test à la DIT positif (obs. 5 et 9).

En dehors de ces cas, la présence d'iodothyronines en petite ou en moyenne quantité, associées ou non à des composés iodés « anormaux », s'observe habituellement quand la glande a un volume normal ou élevé et que la fixation est moyenne ou élevée (obs. 3 - 14 - 16). La glande 14, petite, fait exception à cette règle.

L'existence de composés « anormaux » dans le plasma ne permet en aucune façon de préjuger du volume glandulaire ou de l'activité fonctionnelle. Toutefois, dans les cas où de tels composés iodés ont été mis en évidence sur les chromatogrammes, l'anomalie biochimique de condensation apparaît évidente à la chromatographie thyroïdienne (obs. 1 - 4 - 10).

Les anticorps antithyroïdiens ont été découverts trois fois, toujours chez des sujets dont la sécrétion thyroïdienne est anormale qualitativement:

une fois il s'agit d'une libération d'iodotyrosines dans le plasma (obs. 5),

deux fois il s'agit de la libération d'autres composés iodés (obs. 3 et 13).

B — D'après le BE ¹³¹I.

Il est particulièrement bas dans les observations 1, 11 et 13. Ces glandes ont des volumes variables, fixent plus ou moins l'iode radioactif, mais la fraction de la sécrétion soluble dans le butanol contient toujours des composés iodés « anormaux ».

La présence d'anticorps anticytoplasmiques a été décelée dans le sérum maternel des observations 11 et 13.

7° *L'activité fonctionnelle glandulaire envisagée sous l'angle quantitatif.*

Corrélations les plus évidentes:

avec le poids glandulaire, exception faite des observations 12 et 13;

avec l'histologie glandulaire. Toutefois, cette corrélation est très imparfaite et le type histologique 3, considéré à priori comme un aspect d'hyperfonctionnement, s'observe dans des glandes d'activité modérée (I et II).

8° *Les anticorps sériques.*

Ils n'ont été décelés que trois fois dans le sérum de malades à thyroïde hypertrophique (obs. 3, 5, 13).

Le taux le plus élevé concerne l'observation 13 où le BEI est aussi particulièrement bas.

En résumé, l'étude comparative de nos 16 cas aboutit à un certain nombre de constatations :

l'existence d'îlots épithéliaux interstitiels à l'examen histologique est associée à l'absence d'ostéopétrose radiologique;

la notion de myxœdème familial ne permet pas de préjuger du poids de la glande ni de sa capacité de fixation;

deux glandes thyroïdes appartenant à des cas de myxœdème familial se caractérisent par leur pauvreté en thyroglobuline;

l'activité fonctionnelle du corps thyroïde, estimée d'après la fixation et la fuite iodée, n'est pas directement proportionnelle au volume glandulaire. Cette discordance semble traduire une différence de rapidité du métabolisme iodé.

Des iodothyronines n'ont été décelées dans le sang ou la thyroïde que pour des valeurs assez élevées de la fixation maximale;

la présence dans le sang de composés distincts des entraîneurs coïncide toujours avec une anomalie biochimique de condensation;

les anticorps antithyroïdiens n'ont été décelés que chez des sujets à glande hypertrophique sécrétant des composés iodés « anormaux ».

III — ESSAI DE CLASSIFICATION

1° Généralités.

Une classification en cette matière constitue un acte fondamental, à la base de toute interprétation pathogénique. C'est aussi l'acte le plus délicat, en raison :

a) de l'incertitude qui persiste sur des points particuliers, due à l'absence de certains examens ou à leur difficulté d'interprétation ;

b) du polymorphisme évident des observations ;

c) de l'ignorance dans laquelle nous sommes encore du mécanisme intime de l'hormonosynthèse thyroïdienne.

Les critères majeurs, utilisés pour cette classification, sont les suivants :

Le volume glandulaire, estimé par comparaison du poids réel de la glande du malade et du poids théorique de la glande d'un enfant normal du même âge. A cet égard, nous avons distingué les glandes de petit volume des autres, qu'elles soient hypertrophiques, normales ou subnormales. Ainsi peut-on affirmer dans le premier groupe l'existence d'un trouble certain de la trophicité glandulaire.

L'activité fonctionnelle de la thyroïde, envisagée sous l'angle quantitatif. Nous l'avons appréciée, comme il a été dit, en tenant compte à la fois de la fixation maximale moyenne et de la fuite iodée lue sur les « courbes de fixation ». Cette activité a été jugée, suivant les cas, intense, modérée ou réduite.

L'activité fonctionnelle de la thyroïde, envisagée sous l'angle qualitatif. Des renseignements nous sont fournis à ce sujet par la valeur du BE ^{131}I en pourcentage de la radioactivité plasmatique totale à la 24^e heure et par les radiochromatogrammes de l'extrait butanolique. Ceux-ci peuvent montrer l'existence d'iodothyronines, d'iodotyrosines, d'iodures ou de substances iodées distinctes des précédentes.

La qualité de la sécrétion thyroïdienne diffère selon :

que seules des iodothyronines sont excrétées dans la circulation ;

que les iodothyronines sont associées à des iodotyrosines ;

que les composés iodés libérés sont distincts de ces substances.

Ces trois critères fondamentaux permettant une classification d'ensemble, la signification plus précise de certains cas pourra être discutée à l'aide d'autres critères, que nous n'avons pas pu toujours utiliser : ce sont l'histologie glandulaire, l'étude de la composition protéique thyroïdienne, l'analyse chromatographique de l'hydrolysate thyroïdien, le test à la DIT, l'épreuve au thiocyanate de potassium, les dosages de l' ^{127}I et les recherches immunologiques.

Enfin, la confrontation des données biologiques et des renseignements cliniques permettra d'enrichir l'éventail des considérations.

2° *La classification proposée.*

Elle est représentée dans le tableau de la page suivante.

3° *Discussion.*

A — **Observations 5, 9, 14 et 15.**

Nous avons distrait du cadre général ces quatre observations qui nous semblent correspondre à des troubles particuliers,

a) *Les observations 5 et 9* sont à rapprocher l'une de l'autre. Dans les deux cas, il s'agit d'hypothyroïdies assez sévères, apparues très précocement. La consanguinité a été

Classification des 16 cas d'hypothyroïdie
avec glande en place

<i>Cadre général</i>		
Glandes petites	Activité fonctionnelle très réduite	Radioactivité plasmatique très faible Obs. 2 - 8
	Activité fonctionnelle modérée ou intense	Présence de composés iodés plasmatiques « anormaux » Obs. 10 - 12
Glandes normales ou volumineuses	Activité fonctionnelle réduite ou modérée	Présence de composés iodés plasmatiques « anormaux » Obs. 1 - 11 - 13
	Activité fonctionnelle intense	Présence de composés iodés « anormaux » + tr. de l'organification Obs. 4
		Présence de composés iodés « anormaux » + iodothyronines Obs. 6
		Présence d'un faible taux d'iodothyronines + c. anormaux. Obs. 6 - 7 - 16

Observations à distinguer du cadre général

3 glandes de volume normal ou accru	Anomalie pure de la déshalogénéation des iodothyrosines Obs. 5 - 9
	Anomalie de transport (?) (probablement de la capacité de fixation de TBG) Obs. 15
1 glande petite	Ectopie thyroïdienne basse juxta ou intrathyroïdienne Obs. 14

prouvée dans l'observation 5, mais dans aucun des cas ne sont notés d'antécédents thyroïdiens particuliers. Les glandes sont, toutes deux, franchement hypertrophiques, mais une seule d'entre elles, dont l'hypertrophie est nodulaire (obs. 9), est à l'origine d'un goitre de petit volume. La fixation est élevée, avec une fuite iodée exceptionnellement rapide dans l'observation 5. Dans ce cas, le taux de conversion, de 37 % à la 24^e heure, ne traduit qu'imparfaitement l'hyperactivité fonctionnelle, probablement parce qu'une grande partie des produits iodés libérés par la glande ne sont pas précipités par l'acide trichloracétique. Au contraire, ils sont presque tous solubles dans le butanol (BEI = 92 %). L'analyse radiochromatographique de cet extrait butanolique montre qu'ils sont constitués, dans les deux cas, par des iodotyrosines et des iodothyronines en plus faible quantité. Comme par ailleurs le test à la DIT est positif (obs. 5), ou d'interprétation douteuse (obs. 9), on peut admettre qu'il existe un trouble, au moins partiel, de la déshalogénation des iodotyrosines et que cette anomalie biochimique, s'étendant au parenchyme thyroïdien, est responsable d'un défaut d'utilisation de l'iode des iodotyrosines. Ces produits sont donc excrétés en excès dans la circulation générale, donnant lieu à un véritable diabète iodé. Aucun défaut d'organification de l'iodure capté n'a pu être mis en évidence par l'épreuve au thiocyanate.

Il s'agirait donc d'une anomalie pure de la déshalogénation, qui serait incomplète dans le cas 9. Cette anomalie n'interdirait pas d'une façon absolue la synthèse hormonale, puisque des iodothyronines ont été mises en évidence sur les deux chromatogrammes plasmatiques, ainsi qu'à la chromatographie de l'hydrolysât thyroïdien, dans l'observation 9. Dans ce cas, l'iodémie totale 127 est faible et, plus encore, la fraction DOW 50 de Blanquet. Des anticorps anticolloïde ont été décelés à une faible concentration dans l'observation 5.

L'histologie glandulaire, bien qu'apparemment discordante d'après notre classification (types 2 et 3), est cepen-

dant assez voisine. Les glandes diffèrent essentiellement par la taille des vésicules, plus volumineuses dans l'observation 9. Elles possèdent cependant des caractères communs :

l'absence complète ou quasi-complète de colloïde dans les vésicules ;

l'aspect congestif du stroma et des capillaires interstitiels.

Elles donnent l'impression de glandes très actives, mais n'emmagasinant pas leur produit de sécrétion.

Remarquons enfin deux faits particuliers :

la présence dans l'une des observations de noyaux épithéliaux interstitiels, avec absence d'ostéopétrose radiologique ;

l'évolution clinique assez défavorable et la persistance d'un retard psycho-moteur net, malgré un traitement correctement suivi.

b) *L'observation 15.*

La glande thyroïde est assez volumineuse. Toutes les étapes de la thyroxinogenèse semblent se dérouler normalement : fixation moyenne ou même élevée, absence de troubles de l'organification, profil chromatographique thyroïdien normal, passage d'iodothyronines dans le plasma. L'analyse du contenu protéique thyroïdien montre qu'il est constitué essentiellement de thyroglobuline, accompagnée d'un excès d'iode insoluble ou corpusculaire, dont la signification n'est pas précisée. En bref, la fabrication des hormones paraît normale, de même que leur passage sanguin. La précocité et la relative sévérité du myxoedème ne peut s'expliquer que par une anomalie du transport ou de l'utilisation périphérique des iodothyronines.

Quatre éléments méritent d'être discutés à ce sujet :

l'existence de signes assez nets d'hyperactivité glandulaire : fuite iodée intense ; aspect histologique microvésiculaire avec colloïde dense et épithélium cubique ;

l'action satisfaisante du traitement hormonal;
un taux de conversion (PBI) particulièrement élevé à 80 %;

un trouble partiel de la déshalogénation: 21 % de la DIT ingérée sont éliminés sans désiodation dans les urines des deux premières heures.

La responsabilité d'un trouble de la déshalogénation dans la genèse de l'hypothyroïdie est peu probable, en raison de l'absence d'iodotyrosines dans le plasma. D'ailleurs, une telle anomalie n'expliquerait pas l'élévation considérable du PBI.

L'hypothèse d'une anomalie de transport paraît plausible: il pourrait s'agir, par exemple, d'une augmentation de la capacité de fixation de la TBG, telle qu'elle a été décrite par BEIERWALTES (26). Cette anomalie se traduit en effet par une forte élévation du PBI. Toutefois les sujets étudiés jusqu'ici sont des euthyroïdiens et le taux de dégradation journalier des iodothyronines, exprimé en microgrammes, se situe dans les limites normales.

Il est certain que seule une étude de la capacité de fixation de la TBG pourrait nous renseigner à ce sujet; cette étude pourrait être également entreprise chez les parents du malade, puisqu'il s'agit d'une anomalie héréditaire se transmettant en dominance.

Quant à l'anomalie partielle de déshalogénation des iodotyrosines, sa signification demeure mystérieuse. Il serait tentant d'essayer de rapprocher les deux troubles, en attribuant à l'augmentation de la capacité de fixation un rôle de protection des iodotyrosines contre la déshalogénation extrathyroïdienne. Il se pourrait en effet, lorsqu'il existe une telle augmentation de la capacité de fixation de la TBG, que les iodotyrosines soient entraînées par cette protéine, en même temps que les iodothyronines, et donc protégées partiellement de la déshalogénation.

c) *L'observation 14.*

Un certain nombre de caractères particuliers nous la font distinguer des autres :

la glande, bien que petite et peu active, semble fabriquer des hormones thyroïdiennes ;

les signes d'hypothyroïdie sont apparus tardivement ;

la morphologie glandulaire est très spéciale, évoquant celle d'un lobe thyroïdien gauche unique ;

sa situation est anormalement haute, puisqu'elle se projette sur la face latérale gauche du cartilage thyroïde, tant au-dessus qu'au-dessous de l'échancrure thyroïdienne ;

surtout, une exploration chirurgicale soignée n'a pas abouti à la découverte de la glande et l'examen histologique des prélèvements effectués sur la face externe du cartilage thyroïde a montré qu'ils étaient constitués par du tissu musculaire.

Le problème se pose donc de savoir si cette glande n'a pas la signification d'une ectopie basse, à localisation juxta ou intrathyroïdienne. Ceci expliquerait d'une part les échecs des tentatives de biopsie chirurgicale et, d'autre part, l'absence d'hypertrophie compensatrice d'une glande probablement soumise avant le traitement à une stimulation hypophysaire intensive.

L'examen laryngoscopique n'a pas été réalisé chez cet enfant dont la voix demeure rauque en dépit du traitement. Il n'existe pas d'ostéopétrose.

B — **Les autres observations.**

Elles n'offrent pas de trait suffisamment caractéristique pour être séparées du cadre général.

Nous avons distingué des glandes hypertrophiques, des glandes de volume normal ou subnormal et des glandes petites.

1° *Glandes petites.*

Elles se distinguent entre elles par l'importance de l'activité fonctionnelle.

a) *Activité fonctionnelle très réduite* : obs. 2 et 8.

Il faut noter d'emblée que le poids estimé de ces glandes (3 à 4 g; 3 g) n'est pas suffisamment bas pour qu'il puisse expliquer à lui seul une hypothyroïdie sévère ou très sévère chez des enfants dont l'âge n'excède pas 10 ans. Il existe donc, selon toute vraisemblance, chez ces enfants, un trouble qualitatif de l'hormonosynthèse qui majore les effets de l'insuffisance pondérale glandulaire. Cette hypothèse semble confirmée dans l'observation 8 où le profil chromatographique thyroïdien est tout à fait anormal, avec absence d'iodothyronines. Dans l'observation 2, la radioactivité plasmatique est trop faible pour que l'on puisse affirmer avec certitude la présence de composés iodés « anormaux » à la chromatographie de l'extrait butanolique. Dans les deux cas, l'ostéopétrose semble bien prouver l'atrophie de la « glande interstitielle », confirmée dans l'observation 8 par l'examen histologique.

b) *Activité fonctionnelle modérée ou intense* : obs. 10 et 12.

Le trouble essentiel démontré dans ces deux observations, à glande hypotrophique, réside dans une anomalie de la sécrétion thyroïdienne, ainsi qu'il apparaît sur les chromatogrammes de l'extrait butanolique plasmatique. Dans le cas de l'observation 10, une partie de ces composés est insoluble dans le butanol ($BEI = 62\%$; extraction difficile). La composition protéique de la thyroïde 10 paraît strictement normale, tandis que la chromatographie thyroïdienne ne permet pas de déceler d'iodothyronines ni d'iodures.

L'histologie glandulaire est variable:

Dans l'observation 10 (type 1) l'aspect est macro-vésiculaire, avec stroma hyalinisé et colloïde craquelée. On note la présence d'îlots interfolliculaires.

Dans l'observation 12 (type 2), les vésicules sont plus petites; il existe un pigment brun, non identifié, au pôle apical des cellules.

2° Glandes dont le volume est normal ou subnormal.

a) *Activité fonctionnelle réduite ou modérée*: obs. 1, 11 et 13).

Observation 13.

Cette glande volumineuse et d'activité réduite paraît sécréter essentiellement des composés « anormaux » insolubles dans le butanol. Ils sont arrêtés par la résine cathionique DOW 50 de Blanquet (fraction DOW 50 = iodémie plasmatique 127 totale). Des anticorps anticolloïde (CA2) et anticytoplasmiques ont été décélés par immunofluorescence. Cependant, il n'existe pas, à l'examen histologique de la glande, de signe inflammatoire. L'aspect histologique est par ailleurs celui d'une glande assez peu active (épithélium cubique bas; pas de figure de résorption). En dépit de l'absence de trouble de l'organification des iodures, les rapports de cette affection avec la thyroïdite d'Hashimoto devront être envisagés.

Observations 1 et 11.

Il s'agit de cas familiaux. La présence de composés iodés « anormaux » peut être affirmée avec certitude dans l'observation 11 (BEI = 32 %). Le Rf du composé soluble dans le butanol paraît différent en phase basique de celui des autres observations.

Dans l'observation 1, cette présence de composés « anormaux » est aussi probable (BEI = 52 %), mais la chromatographie de l'extrait butanolique est d'interprétation discutable. A l'analyse du contenu thyroïdien, peu de thy-

roglobuline mais un taux anormalement élevé d'iode insoluble et d'iode dialysable. Absence d'iodothyronines en chromatographie.

b) *Activité fonctionnelle intense.*

Observation 4.

L'hyperactivité fonctionnelle semble n'aboutir ici qu'à une production de composés iodés présumés « anormaux ». Peut-être s'agit-il cependant en partie d'iodures, car il existe un trouble partiel de l'organification. La colloïde contient à côté de la thyroglobuline une iodoalbumine et de l'iode dialysable. L'hydrolysate ne contient pas d'iodothyronines mais des iodures et des iodotyrosines.

La glande se distingue histologiquement du type 3 par son hypervascularisation capillaire.

Observation 3.

Les composés iodés « anormaux » paraissent ici très abondants et sont probablement associés à des iodothyronines. La surdiminution d'apparition progressive ne s'accompagne pas de goitre clinique ni de trouble de l'organification des iodures. Le rôle toxique des composés « anormaux » pour le nerf cochléaire reste à démontrer. On note la présence d'un faible taux d'anticorps anticytoplasmiques et d'une « glande interstitielle » à l'examen histologique.

Observations 6, 7 et 16.

Il s'agit de cas familiaux. Les sujets 6 et 7, goitreux, sont issus de la même fratrie. La synthèse hormonale paraît s'arrêter au stade des iodotyrosines. Dans l'observation 16, ce trouble n'est que partiel puisque des iodothyronines sont décelées en chromatographie plasmatique et thyroïdienne.

Le caractère partiel de l'anomalie est d'ailleurs probablement commun à toutes ces observations, puisque dans l'observation 6 les signes cliniques d'hypothyroïdie sont apparus tardivement.

La composition protéique de la thyroïde 16 est tout à fait différente de celle d'une glande normale. A côté d'une faible quantité de thyroglobuline, on y trouve une iodo-globuline, une iodoalbumine et de l'iode dialysable. La chromatographie ne montre que des traces de thyronines.

IV — INTERPRETATION DES RESULTATS

L'étude de 16 cas d'hypothyroïdie infantile avec glande thyroïde « en place » nous a permis de les distinguer en deux groupes d'inégale importance.

Le premier groupe comprend 4 observations, paraissant répondre à des étiologies diverses, mais bien définies, d'hypothyroïdie infantile :

deux fois, il s'agit d'un trouble de la déshalogénation des iodotyrosines ;

une fois, nous soulevons l'hypothèse d'une anomalie de transport des iodothyronines (augmentation de la capacité de fixation de la TBG ?) ;

une fois, la glande est petite en situation intermédiaire : ectopie juxta ou intrathyroïdienne ?

L'explication donnée dans les deux derniers cas demeure cependant hypothétique.

Le deuxième groupe correspond aux douze observations restantes :

un certain nombre de caractères leur sont communs :

l'absence complète ou quasi-complète d'iodothyronines dans le plasma ;

la présence fréquente de composés iodés plasmatiques dits « anormaux » distincts des iodures, des iodotyrosines et des iodothyronines ;

un profil chromatographique thyroïdien particulier : la synthèse hormonale semble s'arrêter au stade de l'orga-

nification des iodures, puisque des composés tri ou tétraiodés ne peuvent être mis en évidence sur les chromatogrammes; une organification (à une exception près) et une déshalogénéation normales.

Elles se distinguent entre elles essentiellement par :

- le volume de la glande;
- son activité fonctionnelle globale;
- sa structure histologique;
- la composition protéique du contenu vésiculaire;
- les notions anamnestiques (caractère familial ou non).

Ces glandes paraissent donc être le siège de deux altérations possibles, parfois associées :

- un trouble du développement anatomique et du fonctionnement thyroïdien envisagé sous l'angle quantitatif;

- un trouble purement métabolique, qualitatif, toujours représenté par un défaut de « condensation » des iodotyrosines et aboutissant le plus souvent à la libération des composés iodés « anormaux ».

De ces deux altérations, une seule est constante; c'est l'anomalie métabolique. Le trouble anatomique peut manquer ou être remplacé par une hypertrophie glandulaire s'accompagnant généralement d'un hyperfonctionnement.

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ces faits :

A — On peut penser tout d'abord à un *défaul de stimulation hypophysaire*. GREER (113-114) a émis l'hypothèse suivant laquelle deux hormones à activité thyrostimulatrice participent au contrôle du fonctionnement thyroïdien. Il a considéré l'une de ces hormones comme un « facteur de croissance », dépendant de l'activité normale du couple hypothalamo-hypophysaire; il a appelé l'autre « facteur métabolique » et l'a cru indépendant de l'hypothalamus.

Comme l'on sait que d'autre part l'action métabolique de la TSH intéresse particulièrement la conversion des

iodotyrosines en iodothyronines (261-262), la question se pose de savoir si nos observations d'hypothyroïdie infantile ne dépendent pas suivant les cas :

soit d'un déficit isolé en « facteur métabolique » en ce qui concerne les glandes normales ou hypertrophiques ;
soit d'un déficit associé en « facteur de croissance » et en « facteur métabolique » dans le cas des glandes petites.

Sans rejeter la possibilité d'un tel mécanisme, nous laissons au lecteur le soin d'apprécier les faits suivants :

1° chaque fois qu'une épreuve à la TSH a été réalisée (obs. 8 et 11), elle n'a entraîné aucune modification du fonctionnement thyroïdien apprécié d'après la courbe de fixation ;

2° l'analyse du contenu protéique thyroïdien nous a permis, trois fois sur quatre (obs. 1, 4 et 16), d'y déceler des anomalies qualitatives qu'il faudrait, suivant cette hypothèse, considérer comme secondaires au déficit stimulinique ;

3° l'hypophysectomie totale pratiquée chez l'animal ne détermine pas de diminution du taux de la thyroxine ni de l'iode total glandulaire avant un an (46).

B — La deuxième hypothèse n'est applicable qu'à l'observation 4 : un trouble de l'organification des iodures pourrait y être à l'origine du défaut de condensation. Cependant ce trouble n'est que partiel, et l'on trouve, en chromatographie thyroïdienne, des iodotyrosines en quantité normale, avec un rapport MIT/DIT = 1. Il est donc probable que ce trouble de l'organification n'est que contingent, ou relatif, c'est-à-dire déterminé par l'hyperactivité fonctionnelle glandulaire.

C — La troisième hypothèse enfin incrimine la protéinogénèse.

La thyroglobuline peut être fabriquée en trop faible quantité et remplacée par une iodoprotéine différente (iodoalbumine ou iodoglobuline); elle peut également être le siège d'une anomalie structurale interne. Dans tous les cas, le substrat protéique présente, selon toute vraisemblance, une structure spatiale telle que la disposition des radicaux tyrosyl ne permet pas leur condensation.

Pour que cette hypothèse puisse se trouver pleinement vérifiée ou, au contraire, infirmée, il nous faudrait disposer de techniques suffisamment perfectionnées pour analyser la structure interne de la thyroglobuline. On ne peut encore espérer la réalisation d'une telle étude dans un proche avenir.

Dans l'attente, nous ne pouvons que présumer de la qualité de cette thyroglobuline et n'envisager son altération comme très probable que lorsqu'elle est associée dans la glande à d'autres molécules protéiques.

En ce qui concerne la composition protéique thyroïdienne, quatre schémas différents peuvent être théoriquement distingués :

- 1° déficit simple en thyroglobuline normale;
- 2° déficit en thyroglobuline normale plus présence de protéine anormale (iodoalbumine - iodoglobuline);
- 3° présence de thyroglobuline anormale (par sa structure interne);
- 4° présence de thyroglobuline anormale plus protéine anormale.

L'observation 10 appartiendrait nécessairement au type 3, puisque les caractères de solubilité de sa protéine thyroïdienne sont rigoureusement superposables à ceux d'une thyroglobuline.

L'observation 16 peut correspondre aux types 2 et 4, et l'observation 1 aux types 1 et 3.

L'observation 4 appartient vraisemblablement au type 4.

Il faut noter que, si cette hypothèse est la bonne, la struc-

ture interne de la thyroglobuline intervient probablement d'une façon prépondérante: en effet, dans l'observation 10, où la thyroxinogenèse est très perturbée, les caractères de solubilité de la thyroglobuline sont ceux d'une thyroglobuline normale. Au contraire, dans l'observation 16, où une iodoalbumine et une iodoglobuline différente de la TBG constituent la majeure partie du contenu protéique thyroïdien, l'hormonosynthèse thyroïdienne n'est pas complètement abolie. Compte tenu de la diversité de nos cas, familiaux et non familiaux, on peut d'ailleurs penser que les altérations des substrats protéiques doivent être assez polymorphes. Les cas familiaux (1 et 16) semblent se caractériser par leur faible teneur en TG, à l'encontre des cas non familiaux (4 et 10), où l'anomalie structurale demeure pratiquement seule à incriminer.

On conçoit que l'organification de l'iode par de tels procédés puisse se faire assez facilement s'il n'existe pas de déficit peroxydasique, mais que la condensation des iodo-tyrosines soit rendue impossible du fait de la disposition spatiale des radicaux tyrosyl, et que l'enzyme protéolytique libère des composés « anormaux ».

Un problème majeur demeure cependant : pourquoi un trouble de la trophicité et du fonctionnement thyroïdien, envisagé sous un aspect quantitatif, est-il associé parfois à l'anomalie structurale de la TG?

Autrement dit, pourquoi la glande n'est-elle pas soumise, dans tous les cas, à une stimulation maximale se traduisant par un goitre et un hyperfonctionnement?

On peut penser d'abord que l'anomalie de structure est, dans certains cas, secondaire à un trouble de la stimulation hypothalamo-hypophysaire, ce qui nous ramène sensiblement à la première hypothèse. Ainsi l'hypothalamus et l'hypophyse exerceraient-ils un contrôle direct sur la protéinogenèse.

Une autre hypothèse implique une fatigue de l'« émetteur » hypothalamo-pituitaire déterminé par l'absence complète de réponse de la thyroïde sous forme d'une

sécrétion efficace. Au contraire, cette stimulation hypophysaire serait maintenue lorsque l'altération thyroglobulinique est insuffisante à empêcher une certaine fabrication hormonale (obs. 6, 7, 16). Dans ces conditions, seules des glandes âgées pourraient être soustraites à l'action thyroestimulinique, ce qui se vérifie dans notre étude (obs. 2 et 8).

Le rôle du traitement reste enfin à envisager.

Le dernier problème se rapporte à la « glande interstitielle », faite de cellules épithéliales riches en mitochondries. Ces cellules sécrètent la calcitonine, hormone mobilisatrice du calcium, hypocalcémiante et déterminant une hypercalciurie, ainsi que l'ont prouvé récemment FOSTER et BAGHDIAANTZ (16 - 98).

Nous pensons que l'atrophie de cette glande dans certains cas de myxoedème est responsable de l'ostéopétrose. De fait, chaque fois que des îlots épithéliaux interstitiels ont été identifiés par l'histologiste, l'ostéopétrose était absente (obs. 3, 9, 10).

Par contre, cette ostéopétrose est particulièrement nette dans un cas (obs. 8).

Dans le cadre étiologique général, que nous avons décrit, la trophicité de la glande interstitielle paraît variable d'une observation à l'autre et ne pas dépendre complètement de la trophicité générale de la thyroïde (obs. 8 et 10).

V — CONCLUSION

Des seize cas d'hypothyroïdie infantile soumis à notre étude, quatre seulement paraissent relever d'une étiologie connue: troubles de la déshalogénéation des iodotyrosines, anomalie de transport, dysgénésie glandulaire.

Considérant les douze observations restantes, nous les avons réunies en un groupe dont l'individualité repose sur des caractères biochimiques communs:

anomalie de « condensation » en chromatographie thyroïdienne;

présence quasi-constante de composés iodés distincts des iodothyronines, des iodotyrosines et des iodures en chromatographie plasmatique.

Extrapolant ensuite à l'ensemble des observations de ce groupe les données fournies par l'analyse de la composition protéique thyroïdienne dans quatre cas, nous avons émis l'hypothèse d'une insuffisance de production ou d'une anomalie structurale de la thyroglobuline à l'origine des troubles de la thyroxinogenèse.

Une cause génétique, immunologique, ou un trouble du fonctionnement hypothalamo-hypophysaire ont pu déterminer suivant les cas l'altération de la protéinogenèse.

L'absence d'hypertrophie compensatrice glandulaire dans un certain nombre de cas conduit à diverses suppositions: origine hypophysaire de l'altération protéique, fatigue du mécanisme de régulation endocrinienne, effet du traitement,

Le comportement de la glande interstitielle thyroïdienne sécrétant la calcitonine est envisagé. Son intégrité peut être affirmée avec certitude dans trois cas, dont l'un correspond à un trouble de la déshalogénation des iodotyrosines.

Ces considérations diffèrent des données classiques.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. AAGARD (K.) and MELCHIOR (J.). — The simultaneous occurrence of congenital toxoplasmosis and congenital myxedema.
Acta paediat. (Uppsala), 1959, **48**, 164-168.
2. ACHARD (C.) et St GIRON (F.). — Deux cas de myxœdème consécutifs à une infection aiguë de l'enfance.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1913, **36**, 298-308.
3. ACKER (G.-N.). — A case of infantile myxoedema.
Arch. Pediat., 1904, **21**, 347-349.
4. AINGER (L.-E.) and KELLEY (V.-C.). — Familial athyrotic cretinism; report of 3 cases.
J. clin. Endocr., 1955, **15**, 469-475.
5. ALBERT (A.) and LORENTZ (N.). — Effect of hypophysectomy on the intrathyroidal metabolism of ¹³¹I.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1951, **77**, 204-205.
6. ALEXANDER (N.-M.). — The mechanism of iodination reactions in thyroid glands.
Endocrinology, 1961, **68**, 671-679.
7. ALPERS (J.-B.), ROBBINS (J.) and RALL (J.-E.). — The hydrolysis of rat thyroglobulin by thyroidal enzymes.
Endocrinology, 1955, **56**, 110-119.
8. ANCELON. — Études sur les causes du goître et du crétinisme endémiques à Rosières-aux-Salines.
Congrès scientifique de France, XVII^e section, Nancy, 1850, sept. T. 2, p. 33.
9. ANDERSEN (H.). — Toxoplasmosis in a child with congenital myxoedema.
Acta paediat. (Uppsala), 1955, **44**, 98-99.
10. ANDERSEN (H.). — Om ætiologien til myxoedem hos børn.
Ugeskr. Laeg., 1955, **117**, 970-973.
11. ANDERSEN (H.). — Recent concepts concerning the function and diseases of the thyroid gland.
Acta paediat. (Uppsala), 1958, **47**, 469-470.
12. ANDERSEN (H.). — Retention of the thyroid gland.
Acta paediat. (Uppsala), 1959, **48**, 155-156.
13. ANDERSEN (H.-J.). — Studies of hypothyroidism in children.
Aarhuus stiftsbogtrykkerie, Copenhagen, 150 m. (1960).
14. Archives départementales de Meurthe-et-Moselle.
Documents sur le goître et le crétinisme en Meurthe-et-Moselle.
15. ASCHOFF (L.). — Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel.
Dtsch. med. Wschr., 1899, **25**, 203-204.
16. BAGHDIAZT (A.), FOSTER (G.-V.), EDWARDS (A.), KUMAR (M.-A.), SLACK (E.), SOLIMAN (H.) and Mc INTYRE (I.). — Extraction and purification of calcitonin.
Nature (Lond.), 1964, **203**, 1027-1028.

17. BAILLARGER et KRISHABER. — Articles « crétin » et « crétinisme et goitre endémique » du dictionnaire encyclopédique des sciences médicales de Dechambre.
18. BALFOUR (B.-M.), DONIACH (D.), ROITT (I.-M.), COUCHMAN (K.-G.). — Fluorescent antibodies in human thyroiditis: autoantibodies to an antigen of the thyroid colloid distinct from thyroglobulin. *Brit. J. exp. Path.*, 1961, **42**, 307-316.
19. BARKER (S.-B.). — Determination of protein bound iodine. *J. biol. Chem.*, 1948, **173**, 715-724.
20. BASCHIERI (L.), DE LUCA (F.), NEGRI (M.), SALABE (G.-B.), PINCHERA (A.) et MENZINGER (G.). — Le métabolisme de la L-Thyroxine marquée dans l'hyperthyroïdie, le myxœdème, et chez les sujets normaux. Transactions of the fourth international goitre conference, London, 1960. *Excerpta Med. Internat. Congress. Series*, n° 26, comm. n° 65.
21. BASTENIE (P.-A.), GEPTS (W.) et TAGNON (R.). — Myxœdème hypophysaire (rapport sur 14 cas, dont 7 autopsies). *Sém. Hôp.* (Paris), 1950, **26**, 3157-3163.
22. BAUMANN (E.) and ROOS (E.). — Uber das normale vorkommen des jods in Thierkörper. *Z. Physiol. Chem.*, 1896, **21**, 481-493.
23. BEACH (F.). — The etiology of sporadic cretinism. *Brit. Med. J.*, 1896, **2**, 620-621.
24. BECKERS (C.). — L'hormonogénèse dans les goitres endémiques et sporadiques. Bruxelles, Ed. ARSCTA S.-A., 1962, 262 p.
25. BEIERWALTES (V.-H.), DODSON (N.-V.) and WHEELER (A.-H.). — Thyroid autoantibodies in families of cretins. *J. clin. Endocr.*, 1959, **19**, 179-182.
26. BEIERWALTES (W.-H.). — Genetics of thyroid disease. in: *The Thyroid*. Baltimore, William et Wilkins, 1964, pp. 58-75.
27. BERNHEIM (M.), BERGER (M.), BERTRAND (J.), FRANÇOIS (B.). — Etude génétique de l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant. 18^e Congrès des Pédiatres de langue française (rapport), Genève, 1961, **1**, 249-279, et *Bibl. paediat.* (Basel), 1961, **75**, 249-279.
28. BERSON (S.-A.), YALOW (R.-S.), SORRENTINO (J.) and ROSWIT (B.). — The determination of thyroïdal and renal plasma 131 I clearance rates as a routine diagnostic test of thyroid dysfunction. *J. clin. Invest.*, 1952, **31**, 141-158.
29. BERTHIER (X.). — Le myxœdème infantile à la lumière des conceptions étiologiques nouvelles (à propos de 80 observations). Troyes, Ed. La Renaissance, 1962, 158 p.
30. BEZY (P.) et STOJANOFF (S.). — Du traitement thyroïdien dans le myxœdème fruste. *Presse Méd.*, 1901, **64**, 61-63.
31. BLACKBURN (C.-M.) and COWER (M.-H.). — Diagnostic accuracy of serum protein-bound iodine determination in thyroid disease. *J. clin. Endocr.*, 1955, **15**, 1379-1392.
32. BLANQUET (P.), MEYNIEL (C.), BERNARD-GRIFFITHS (C.), BELIN (J.), RIOLLET (M.). — Les résines échangeuses d'ions dans le diagnostic des désordres thyroïdiens (à propos des premiers résultats cliniques). *J. Méd. Bordeaux*, 1961, **138**, 983-993.
33. BLANQUET (P.), VRIGNAUD (C.), CROIZET (M.) et coll. — Quelques données nouvelles concernant l'iode organique circulant. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1963, **157**, 1090-1095.

34. BLIZZARD (R.-M.), CHANDLER (R.-W.), LANDING (B.-H.), PETTIT (M.-D.), WEST (C.-D.). — Maternal autoimmunization to thyroid as a probable cause of athyreotic cretinism.
New Engl. J. Med., 1960, **263**, 327-336.
35. BOCCA (E.), MARINONI (V.). — Atteachmento di tiroide linguale estirpata e trapiantata fuori sede verificato con il radio-iodo.
Chirurgia (Milano), 1951, **6**, 511-516.
36. BOURDELLE (E.). — In: BRESSOU (C.), BOURDELLE (E.) et MONTANE (L.). — Anatomie régionale des animaux domestiques. Tome 3, p. 182. Paris, Baillière et fils, 1920.
37. BOURNEVILLE (P.), BRICON (P.). — De l'idiotie compliquée de cachexie pachydermique.
Arch. Neurol. (Paris), 1886, **12**, 137-153.
38. BOURNEVILLE (P.). — Contribution à l'étude de la cachexie pachydermique.
Progr. méd. (Paris), 1890, **11**, 513-514.
39. BOURNEVILLE (P.). — Contribution à l'étude de la cachexie pachydermique.
Progr. méd. (Paris), 1890, **12**, 3-6, 61-66, 126-129, 147-150.
40. BRAIN (U.-R.). — Heredity in simple goitre.
Quart. J. Med., 1927, **20**, 303-319.
41. BRIÈRE (J.). — L'ectopie linguale de la glande thyroïde; ses relations avec l'insuffisance thyroïdienne du nourrisson et de l'enfant.
118 p. (Thèse méd., Lyon, 1964).
42. BUBNOW (N.-A.). — Beitrag zu der Untersuchung der chemischen Bestandtheile des Schilddrüse des Menschen und des Rindes.
Z. physiol. Chem., 1883-1884, **8**, 1.
43. CARR (E.-A. Jr.), BEIERWALTES (W.-H.), NEEL (J.-V.), DAVIDSON (R.), LOWREY (G.-H.), DODSON (V.-N.), TANTON (G.-H.). — The various types of thyroid malfunction in cretinism and their relative frequency.
Pediatrics, 1961, **28**, 1-16.
44. CAVETT (J.-W.) and SELJESKOG (S.-R.). — Preparation of thyroglobulin.
J. physiol. Chem., 1933, **100**, 26.
45. CERVICO (J.-M.), MORATO MANARO (J.), ZALDUA de DELFINO (E.), MAGGIOLO (J.), NOVARRO (A.), y SPREMOLLA (F.). — Insuficiencia tiroidea infantil y tiroides accesorias o aberrantes puestas de manifesto por el ^{131}I .
Rev. argent. Endocr., 1958, **4**, 254-273.
46. CHAIKOFF (I.-L.) and TAUROG (A.). — Studies on the formation of organically bound iodine compounds in the thyroid gland and their appearance in plasma as shown by the use for radioactive iodine.
Ann. N.Y. Acad. sci., 1949, **50**, 377-400.
47. CHAMBRON (J.), PEYRIN (J.-C.) et BERGER (M.). — Le myxœdème sporadique avec goitre.
Cours d'endocrinologie infantile, Genève, 1959.
48. CHAMISSE de BONCOURT (A. von). — Die Struma der Sungenwurtzel.
Bruns' Beitr. klin. Chir., **19**, 281-334.
49. CHANEY (A.-L.). — Improvements in determination of iodine in blood.
Industr. Engin. Chem. (Analyt. ed.), 1940, **12**, 179-181.
50. CHAPTAL (J.), JEAN (R.), CAMPO (C.), CARLI (N.). — Dissociation du myxœdème congénital non goitreux du nourrisson et de l'enfant.
Rev. Prat. (Paris), 1956, **6**, 2237-2243.
51. CHARCOT (M.). — Myxœdème, cachexie pachydermique ou état crétinoïde.
Gaz. Hôp. (Paris), 1881, **65**, 73-75.

52. CHARLES (J.-M.). — L'épreuve de la radiothyroxine en pédiatrie.
108 p. dactylogr. (Thèse méd. Nancy, 1962).
53. CHILDS (B.) and GARDNER (L.-I.). — Etiologic factors in sporadic cretinism.
Analysis of ninety cases.
Ann. hum. Genet., 1954, **19**, 90-96.
54. CHOUFOER (J.-C.), KASSENBAAR (A.-H.) and QUERIDO (A.). — Syndrome of congenital hypothyroidism with defective de-halogenation of iodo-tyrosines.
J. clin. Endocr., 1960, **20**, 983-1003.
55. COMAR (D.), LE POEC (C.), JOLY (M.) et KELLERSHOHN (C.). — L'analyse par radioactivation. Application à la détermination de l'iode, du mercure, du cuivre, du manganèse, du zinc dans les milieux biologiques.
Bull. Soc. chim. Fr., 1962, **56**, 56-71.
56. COMBE (M.). — Un cas de myxœdème infantile acquis après thyroïdite morbilleuse.
Rev. méd. Suisse rom., 1895, **15**, 669.
57. COPP (D.-H.), CAMERON (E.-C.), CHENEY (B.-A.), DAVIDSON (A.-G.-F.) and HENZE (K.-G.). — Evidence for calcitonin- a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.
Endocrinology, 1962, **70**, 638-649.
58. CORBETT (B.-D.) and HONOUR (A.-J.). — The design of directional counters for clinical use. Radioisotope techniques. Proceedings of the Isotope Techniques.
Conference, Oxford, 1951, **1**, 130-144.
59. COSTA (A.), COTTINO (F.), FERRARIS (G.-M.), MARCHIS (E.), MAROCCO (F.), MORTARA (M.) e PIETRA (R.). — Ricerche sulla pathogenesi del cretinismo endemico.
Medicina (Parma), 1953, **3**, 455-476.
60. COSTA (A.), FREGOLA (G.). — 1° Il radio-iodo nella diagnosi della ectopia del tessuto tiroideo; descrizione di un caso clinico di tiroide linguale. 2° Risultati dell'esame istologico, autoradiografico ed autoradiocromatografico della tiroide linguale.
Minerva méd., 1956, **47**, 705-711.
61. COSTA (A.), FREGOLA (G.) and MAROCCO (F.). — Comparisons between endemic and sporadic goitre, cretinism and deaf-mutism.
Transactions of the Fourth International Goitre Conference, London, 1960.
62. COURVOISIER (B.), DE GROOT (L.-J.), STANBURY (J.-B.), BERAUD (T.) et KORALNIK (L.). — Insuffisances thyroïdiennes par anomalies congénitales de la synthèse hormonale.
Schweiz. med. W'schr., 1959, **89**, 973-980.
63. CRAMER (V.) and LUDFORD (R.-J.). — On cellular activity and cellular structure as studied in the thyroid gland.
J. Physiol (Lond.), 1926, **61**, 398.
64. CRAMMER (J.-L.) and NEUBERGER (A.). — The state of tyrosine in egg albumin and in insulin as determined by spectrophotometric titration.
Biochem. J., 1943, **37**, 302.
65. CRISPEL (K.-R.) and PARSON (W.). — Lingual thyroid; use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment.
Sth. med. J. (Bgham, Ala.), 1950, **43**, 945-946.
66. CURLING (T.-B.). — Two cases of absence of the thyroid body.
Med. Chir. Trans., 1850, **33**, 303-306.
67. DANOWSKY (T.-S.). — The thyroid-pituitary relationship.
N. Y. St. J. Med., 1963, **63**, 50-55.

68. DEBRÉ (R.), MARIE (J.), TUBIANIA (M.), MICHEL (R.), ROYER (P.), LEVEQUE (B.). — Le crétinisme goitreux sporadique par anomalie congénitale de l'hormonosynthèse thyroïdienne.
Sem. Hôp. (Paris), 1958, **34**, 1493-1499.
69. DECOURT (J.). — L'exploration dynamique de la fonction thyroïdienne en clinique.
Colloque d'endocrinologie. Paris, Doin, 1959, pp. 52-84.
70. DEGOTT. — Compte rendu des travaux de la Société des Sciences médicales de la Moselle, 1853, p. 19.
71. DE GROOT (L.-J.), POSTEL (S.), LITVAK (J.) and STANBURY (J.-B.). — Peptide-linked iodotyrosines and iodothyronines in the blood of a patient with congenital goiter.
J. Clin. Endocr., 1958, **18**, 158-166.
72. DE GROOT (L.-J.), and STANBURY (J.-B.). — The syndrome of congenital goiter with butanol-insoluble serum iodine.
Amer. J. Med., 1959, **27**, 586-595.
73. DE GROOT (L.-J.) and CARVALHO (E.). — Proteins of normal and diseased thyroid gland.
J. clin. Endocr., 1960, **20**, 21-34.
74. DE GROOT (L.-J.) and DAVIS (A.-M.). — Studies on the biosynthesis of iodotyrosines: a soluble thyroid iodide-peroxidase.
Endocrinology, 1962, **70**, 492-504.
75. DEMPSEY (E.-W.) and PETERSON (R.-R.). — Electron microscopic observations on the thyroid glands of normal, hypophysectomized, cold-exposed, and thiouracil-treated rats.
Endocrinology, 1955, **56**, 46-58.
76. DENYS (P.), CORBEEL (L.), VAN DEN DRIESSCHE, DE VISSCHER (M.) et BECKERS (C.), DROCHMANS (A.), DE ROO (M.) et VANDERSCHUREN (E.). — L'exploration fonctionnelle de la thyroïde.
18^e Congrès des Pédiatres de langue française (rapport), Genève, 1961, **1**, 44-88, et *Bibl. paediat.* (Basel), 1961, **75**, 44-88.
77. DERAEMACKER (R.). — Congenital deafness and goiter.
Amer. J. hum. Genet., 1956, **8**, 253-256.
78. DE ROBERTIS (E.). — Cytological and cytochemical basis of thyroid function.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1950, **50**, 317.
79. DEROME (G.), MAHAUX (J.), HENRY (J.-A.). — Iodoprotéïnémie anormale chez un enfant porteur d'un goitre congénital.
Ann. Endocr. (Paris), 1958, **19**, 873-883.
80. DERRIEN (Y.), MICHEL (R.), ROCHE (J.). — Recherches sur la préparation et les propriétés de la thyroglobuline pure (I).
Biochim. biophys. Acta (Amst.), 1948, **2**, 454-469.
81. DERRIEN (Y.), MICHEL (R.), PEDERSEN (K.-O.), ROCHE (J.). — Recherches sur la préparation et les propriétés de la thyroglobuline pure (II).
Biochim. biophys. Acta (Amst.), 1949, **3**, 436-449.
82. DESGREZ (A.), CACHIN (O.), PRUNIN (A.), RAYNAUD (C.), KELLERSHOHN (C.), ROYER (P.). — Répartition des différents types d'insuffisance thyroïdienne primitive de l'enfant étudiés par scintigraphie à l'iode 132.
18^e Congrès des Pédiatres de langue française (communic.), Genève, 1961, pp. 15-20.
83. DIETERLE (P.). — Beitrag zur Kasuistik der Vererbungsfrage des endemischen Kretinismus. Untersuchungen om blutsverwandten kretinen Eltern und deren Nachkomme.
Inaug. Diss., Arch. Klaus-Stift. Vererb-Forsch, 1952, **27**, 69-96.

84. DIETERLE (T.). — Die Athyreosis unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen, sowie der differential diagnostisch vornehmlich in Betracht kommenden Störungen des Knochenwachstums.
Virchows Arch. path. Anat., 1906, **184**, 56-122.
85. DI GEORGE (A.-M.), D'ANGELO (S.-A.), and PASCHKIS (K.). — Thyropituitary relationships in children with cretinism and hypothyroidism.
J. clin. Endocr., 1957, **17**, 842-848.
86. DORTA (T.), BERAUD (T.) et VANNOTTI (A.). — Le métabolisme de l'iode dans la thyroïde ectopique.
Schweiz. med. Wschr., 1960, **90**, 150-153.
87. DURBIN (P.-W.), HAMILTON (J.-C.) and PARROTT (H.-W.). — Effect of pretreatment with propylthiouracil on accumulation of astatine 211 by thyroid gland of rat.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1954, **86**, 369-371.
88. EDELHOCH (H.). — The properties of thyroglobulin. I: the effects of alkali.
J. biol. Chem., 1960, **235**, 1326-1334.
89. EDELHOCH (H.). — The properties of thyroglobulin. VIII: the iodination of thyroglobulin.
J. biol. Chem., 1962, **237**, 2778-2787.
90. EDELHOCH (H.) and RALL (J.-E.). — The proteins and enzymes of the thyroid.
In *The Thyroid Gland*, T. 1. London, Butterworths, 1964, pp. 113-130.
91. ELMAN (D.-S.). — Familial association of nerve deafness with nodular goiter and thyroid carcinoma.
New Engl. J. Med., 1958, **259**, 219-223.
92. ERDHEIM (J.). — 1° Über Schilddrüsenaplasie. — 2° Geschwülste des Ductus thyreoglossus. — 3° Über einige menschliche Kiemenderivate.
Beitr. path. Anat., 1904, **35**, 466-443.
93. ERDHEIM (S.). — Über Zysten und Fisteln des Ductus thyreoglossus.
Arch. klin. Chir., 1908, **85**, 212-255.
94. FAGGE (C.-H.). — On sporadic cretinism occurring in England.
Med. chir. Tr. (Lond.), 1871, **54**, 155-170.
95. FLOYD (J.-C.), BEIERWALTES (W.-H.), DODSON (V.-N.) and CARR (E.-A.). — Defective iodination of tyrosine, a cause of nodular goiter
J. clin. Endocr., 1960, **20**, 881-888.
96. FORSTERLING (K.). — Beitrag zur Ranulafrage.
Arch. klin. Chir., 1905, **76**, 684-694.
97. FORSYTH (C.-C.). — Cretinism in one of monozygotic twins.
Gt. Ormond St. J., 1954, 62-65.
98. FOSTER (G.-V.), MCINTYRE (I.) and PEARSE (C.-E.). — Calcitonin production and the mitochondrion-rich cells of the dog thyroid.
Nature (Lond.), 1964, **203**, 1029-1030.
99. FRASER (G.-R.). — Four cases of sporadic goitre and congenital deafness.
Proc. roy. Soc. Med., 1959, **52**, 1039.
100. FRASER (G.-R.), MORGANS (M.-E.) and TROTTER (W.-R.). — The syndrome of sporadic goitre and congenital deafness.
Quart. J. Med., 1960, **29**, 279-285.
101. FRASER (G.-R.). — Cretinism and taste sensitivity to phenylthiocarbamide.
Lancet, 1961, **1**, 964-965.
102. FREEDBERG (A.-S.). — Diagnostic methods in thyroid disease.
N.Y. St. J. Med., 1963, **63**, 60-68.

103. FRENCH (F.-S.) and VAN WYK (J.-J.). — Fetal hypothyroidism.
J. Pediat., 1964, **64**, 589-600.
104. GARDNER (J.-U.), HAYLES (A.-B.), WOOLNER (L.-B.) and OWEN (C.-A. Jr.). — Iodine metabolism in goitrous cretins.
J. clin. Endocr., 1959, **19**, 638-657.
105. GAUTIER (C.). — Du myxœdème spontané infantile.
(Thèse méd. Lyon, 1899-1900).
106. GENNES (L. de) et DELTOUR (G.). — Données récentes sur la biochimie thyroïdienne.
Presse méd., 1953, **61**, 996-999.
107. GENNES (L. de) et coll. — Nouvelles techniques isotopiques dans l'exploration de la fonction thyroïdienne.
Bull. Soc. Méd. Paris, 1960, **76**, 1098-1109.
108. GENTIN (G.). — Contribution à l'étude du fonctionnement thyroïdien du néphrotique.
Nancy, Thomas, 1962, 175 p.
109. GOLDZIEHER (J.-W.) and HARTMAN (A.-W.). — Hypothyroidism in infancy. Review of changing concepts, illustrated by case of sporadic goitrous hypothyroidism.
Tex. St. J. Med., 1957, **53**, 43-48.
110. GOOLDEN (A.-W.-G.) and MALLARD (J.-R.). — The use of iodine 131 in studies of thyroid function.
Brit. J. Radiol., 1958, **31**, 589-595.
111. GORDON (A.-H.), GROSS (J.), O'CONNOR (D.) and PITT-RIVERS (R.). — Nature of the circulating thyroid hormone plasma protein complex.
Nature (Lond.), 1952, **169**, 19-20.
112. GREBE (H.). — Diskordanz ursachen bei erbgleichen Zwillingen.
Acta Genet. med. (Roma), 1952, **1**, 89-102.
113. GREER (M.-A.). — The influence of the central nervous system in the control of thyrotrophin secretion.
Ciba Foundation Colloquia on endocrinology, 1957, **10**, 34-47.
114. GREER (M.-A.). — Studies on the influence of the central nervous system on anterior pituitary function.
Recent Progr. Hormone Res., 1957, **13**, 67-98.
115. GUINET (P.) et BRIÈRE (J.). — L'ectopie linguale thyroïdienne.
In: *Actualités endocrinologiques*, Paris, l'Expansion, 1964, pp. 137-150.
116. GULL (W.). — On a cretinoid state supervening in adult life in women.
Trans. clin. Soc. Lond., 1874, **7**, 180-185.
117. HADDAD (E.-M.) and SIDBURY (J.-B.). — Defect of the iodinating system in congenital goitrous cretinism: report of a case with biochemical studies.
J. clin. Endocr., 1959, **19**, 1446-1457.
118. HADDAD (H.-M.). — Rates of 131 I-labeled thyroxine metabolism in euthyroid children.
J. clin. Invest., 1960, **39**, 1590-1594.
119. HADDEN (M.). — Du myxœdème.
Progr. méd. (Paris), 1880, **8**, 603-624; 625-626.
120. HAECKEL (H.). — Eine Cyste des Ductus thyreoglossus.
Arch. klin. Chir., 1894, **48**, 607-618.
121. HAGUENAU (F.). — Rôle de l'ergastoplasme dans la sécrétion.
Biol. Méd. (Paris), 1964, **53**, 569-592.
122. HAMILTON (J.-C.), SOLEY (M.-H.), REILLY (W.-A.) and EICHORN (K.-B.). — Radioactive iodine studies in childhood hypothyroidism.
Amer. J. Dis. Child., 1943, **66**, 495-502.

123. HAMMAR (J.-A.) und HELLMAN (T.-J.). — Ein Fall von Thyreoaplasie - dystopischer Thyreohypoplasie unter Berücksichtigung gewiner der innereseekretorischen und lymphoiden Organe.
Z. Konst. Lehre, 1920, **5**, 218-267.
124. HAMOLSKY (M.-W.), STEIN (M.) and FREEDBERG (A.-S.). — A new in vitro method for study of « uptake » of labeled hormonal components by human erythrocytes.
J. clin. Endocr., 1957, **17**, 33-43.
125. HARNACK (C.-A. von). — Einige Zwillinge mit diskordanter Hypothyreose.
Arch. Kinderheilk, 1953, **146**, 60-63.
126. HAUSHALTER et JEANDELIZE. — Centre d'endémie crétino-goitreuse.
Gaz. hebdomadaire de médecine et chirurgie, 1902, 25 mai.
127. HEIDELBERGER (M.) and PALMER (W.-W.). The preparation and properties of thyroglobulin.
J. biol. Chem., 1933, **101**, 433-439.
128. HEIN (F.). — Ein Beitrag zur Lehre von Myxödem.
Arch. Psychiat. Nervenkr., 1905, **41**, 49-63.
129. HENROT. — Des lésions anatomiques et de la nature du myxœdème.
Union méd. du Nord-Est, 1882, déc.
Association française pour l'avancement des Sciences. C. R. de 1882. Paris, 1883.
130. HERBEUVAL (R.), DUHEILLE (J.), HERBEUVAL (C.), BELLUT (F.). — Etude par immunofluorescence des auto-anticorps antithyroïdiens chez l'homme.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 1964, **158**, 141-145.
131. HERLANT (M.). — Le rôle de l'appareil de Golgi dans la sécrétion glandulaire.
Biol. Méd. (Paris), 1964, **53**, 593-619.
132. HERTOGHE (E.). — De l'hypothyroïdie bénigne chronique.
Nouv. Iconogr. Salpêtr., 1899, **12**, 262-311.
133. HIMANKA (E.) and LARSSON (L.). — Estimation of thyroid volume; an anatomic study of the correlation between the frontal silhouette and the volume of the gland.
Acta radiol. (Stockh.), 1955, **43**, 125-131.
134. HOFMEISTER. — Zur Frage nach den Folgezuständen der Schilddrüsen Extirpation.
Dtsch. med. Wschr., 1896, 28 mai.
135. HOGEBOOM (G.-H.), SCHNEIDER (W.-C.) and PALLADE (G.-E.). — Cytochemical studies of mammalian tissues; isolation of intact mitochondria from rat liver; some biochemical properties of mitochondria and sub-microscopic particulate material.
J. biol. Chem., 1948, **172**, 619-635.
136. HORST (W.) and HARNACK (C.-A. von). — Hypothyreosen im Kindesalter; die Differenzierung des hypothyreotischen Zustandsbildes beim Kinde durch ein spezielles Radiojodstoffwechselstudium.
Dtsch. med. Wschr., 1853, **78**, 1259-1262; 1292-1295.
137. HORST (W.). — Radiojoddiagnostik von Struma und Schilddrüsenkrebs und Untersuchungen zur Frage einer Jodfehlverwertung in deren Pathogenese.
Sonderbd. zur Strahlentherapie, 1955, **34**, 150-176.
138. HUTCHISON (J.-H.), ARNEIL (G.-C.) and MCGIRR (E.-M.). — Deficiency of an extrathyroid enzyme in sporadic cretinism.
Lancet, 1957, **273**, 314-315.

139. HUTCHISON (R.). — The chemistry of the thyroid gland and the nature of its active constituent.
J. Physiol., 1896, **20**, 474-496.
140. JACQUES (P.). — Goitre lingual.
Rev. méd. Nord-Est, 1906, **38**, 151-152.
141. JACQUES (P.). — Deux cas de goitres linguaux.
Rev. méd. Nord-Est, 1906, **38**, 182-183.
142. JEANDELIZE (P.). — Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne à début dans le jeune âge; étude expérimentale et clinique.
Paris, Baillière, 1903, 734 p.
143. JOHNSEN (S.). — Familial deafness and goiter in persons with a low serum level of protein bound iodine: preliminary report.
Acta oto-laryng. (Stockh.) sup. 1958, **140**, 168-177.
144. JOSEPH (R.), CANLORBE (P.) et JOB (J.-C.). — Les hypothyroïdies par troubles congénitaux de l'hormogénèse.
18^e Congrès des pédiatres de langue française (Rapport), Genève, 1961, **1**, 158-204 et *Bibl. paediat.* (Basel), 1961, **75**, 158-204.
145. JULLIARD. — 31 extirpations de goitre.
Revue de chirurgie, 1883, **8**
146. KADYI (H.). — Über einige accessorische Schilddrüsenläppchen in der Zungenbeingegegend.
Arch. Anat. Physiol. (nat. Abt.), 1879, 312-320.
147. KELLERSHOHN (C.), PELLERIN (P.). — Collimation gamma par un canal cylindrique circulaire.
J. Phys. Radium (Paris), 1954, **14**, 81-84.
148. KELLERSHOHN (C.) et MARTIN (J.). — Sur la fréquence de la thyroïde linguale dans le myxœdème.
Rev. Méd. Nancy, 1957, **82**, 443-445.
149. KELLERSHOHN (C.), MARTIN (J.). — Etude morphologique et fonctionnelle de la glande thyroïde pathologique au moyen du radioiode I131 (cartographie thyroïdienne).
Sem. Hôp. (Paris), *Ann. Rech. méd.*, 1957, **33**, 39-58.
150. KELLERSHOHN (C.), NEIMANN (N.), MARTIN (J.) et PIERSON (M.). — Une acquisition du radioiode: la fréquence des thyroïdes linguales dans le myxœdème.
Acta radiol. Stockl., 1959, **51**, 137-156.
151. KELLERSHOHN (C.), NEIMANN (N.), MARTIN (J.), PIERSON (M.) et HERSZBERG (B.). — Sur la mise en évidence au moyen du radioiode I131 d'une relation entre le myxœdème congénital et l'ectopie thyroïdienne.
Minerva nucl. (Torino), 1959, **3**, 149-155.
152. KELLERSHOHN (C.), RIVIÈRE (R.), COMAR (D.), BLANQUET (P.). — Precocious organic iodine secretion in the blood by the thyroid gland.
Nature (Lond.), 1963, **200**, 682.
153. KOCHER (T.). — Über Kropfextirpation und ihre Folgen.
Arch. klin. Chir., 1883, **29**, 254-337.
154. KÖNIG (M.-P.). — Le crétinisme endémique.
18^e Congrès des pédiatres de langue française (Rapport), Genève, 1961, **1**, 296-311, et *Bibl. paediat.* (Basel), 1961, **75**, 296-311.
155. KÖNIG (M.-P. von) et ESCHER (F.). — Zungengrundsschilddrüsen mit verschiedener klinischer Symptomatologie.
Schweiz med. Wschr., 1959, **89**, 1234-1236.
156. KOVACS (S.) and VERTES (M.). — The effect of hypothalamic lesion on the biosynthesis of thyroid hormones.
Acta physiologica (Budapest), 1963, **23**, 21-25.

157. LANZ (O.). — Zur Schilddrüsenfrage.
Samml. klin. Vortr. Abt. Chir., 1902, **43**, 1129-1136.
158. LAVER (W.-G.) and TRIKOJUS (V.-M.). — Complex nature of the proteolytic system of the thyroid gland.
Biochem. biophys. Acta, 1956, **20**, 444-445.
159. LAWSON (R.-S.). — A case of lingual thyroid with successful grafting after operative removal.
Aust. N. Z. J. Sur., 1957, **26**, 241-243.
160. LEBOEUF (G.), BONGIOVANNI (A.-M.). — Thyroiditis in childhood.
In: *Advances in pediatrics* Levine S. Z., 1964, **13**, 183-212 (Year Book medical publishers. U.S.A.).
161. LELONG (M.), CANLORBE (P.), MICHEL (R.), TUBIANA (M.) et JOB (J.-C.). — Un cas d'hypothyroïdie par anomalie congénitale de l'hormogénèse. Présence dans la thyroïde d'une thyroglobuline anormale.
Arch. franç. Pédiat., 1960, **17**, 164-175.
162. LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (F.), JOB (J.-C.) et PLAINFOSSE (E.). — L'hypothyroïdie par anomalie congénitale de l'hormogénèse (5 observations).
Arch. franç. Pédiat., 1956, **13**, 341-385.
163. LEMMON (W.-I.) and PASCHAL (G.-W.). Lingual thyroid.
Ann. J. Surg., 1941, **52**, 82-85.
164. LEPAGE (H.). — Le département de la Meurthe; statistique historique et administrative, 1843.
165. LERMAN (J.). — Hypothyroidism: physiology and treatment.
N. Y. St. J. Med., 1963, **63**, 248-256.
166. LEULIER (M.). — Contribution à l'étude des goîtres de la base de la langue.
(Thèse méd. Paris, 1909, 94 p.).
167. LEWITUS (Z.), ANBAR (M.) and GUTMAN (S.). — A contribution to the understanding of the « trapping mechanism » in the thyroid gland. Transactions of the fourth International Goitre Conference, London, 1960, pp. 235-239.
168. LIETARD. — La population des Vosges.
In: le département des Vosges, par Léon LOUIS, T. 4.
169. LISSITSKY (S.), ROQUES (M.) et BENEVENT (M.-T.). — Régulation du taux de thyroxine cellulaire par désiodation enzymatique et fixation à des protéines cellulaires.
Biochem. biophys. Acta, 1960, **41**, 252-263.
170. LITONJUA (A.-D.). — Proteolysis in phosphate-purified thyroglobulin.
Endocrinology, 1960, **67**, 829-838.
171. LUDCKE (O.). — Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse.
Virchows Arch., 1902, **167**, 490-532.
172. MAGNUS-LEVY (A.). — Über myxöden.
Z. klin. Med., 1904, **52**, 201-256.
173. MARCHAND (H.). — Über einen Fall von sporadischen Kretinismus und Myxödem mit fast totaler Aplasie der Schilddrüse.
Münch. med. Wschr., 1906, **53**, 1440-1441.
174. MARFAN (A.) et GUINON (L.). — Cachexie pachydermique sans idiotie chez un enfant.
Arch. méd. Inf., 1883, **11**, 481-494.
Bull. Soc. anat., Paris, 1893, **68**, 658-669.
175. MARTIN (J.). — La cartographie thyroïdienne. Méthode cartographique et applications cliniques.
Nancy, Soc. impression typog., 1958, 315 p.
(Thèse méd., Nancy, 1957).

176. MCGIRR (E.-M.) and HUTCHINSON (J.-H.). — Dysgenesis of the thyroid gland as a cause of cretinism and juvenile myxoedema.
J. clin. Endocr., 1955, **15**, 668-679.
177. MCGIRR (E.-M.), HUTCHISON (J.-H.) and CLEMENT (W.-E.). — Sporadic non endemic goitrous cretinism. Identification and significance of MIT and DIT in serum and urine.
178. MCGIRR (E.-M.), HUTCHISON (J.-H.) and CLEMENT (W.-E.). — Sporadic goitrous cretinism. Deshalogenase deficiency in the thyroid gland of a goitrous cretin and in heterozygous carriers.
Lancet, 1959, **2**, 823-826.
179. MCGIRR (E.-M.). — Sporadic goitrous cretinism.
Brit. med. Bull., 1960, **16**, 113-117.
180. MCGIRR (E.-M.), HUTCHISON (J.-H.), CLEMENT (W.-E.), KENNEDY (J.-S.) and CURRIE (A.-R.). — Goitre and cretinism due to the production of an abnormal iodinated compound.
Scot. med. J., 1960, **5**, 189-203.
181. McQUILLAN (M.-T.), MATHEWS (J.-D.) and TRIKOJUS (V.-M.). — Proteolysis of thyroglobulin by thyroid enzymes.
Nature (Lond.), 1961, **192**, 333-336.
182. MEANS (J.). — The thyroid and its diseases. 2nd ed.
Philadelphia, J. B. Lippincott, 1948.
183. MEANS (J.-H.), DE GROOT (L.-J.), STANBURY (J.-B.). — The thyroid and its diseases. 3rd ed. New York, Toronto, London. McGraw-Hill Book Company, 1964.
184. MICHEL (R.). — Données récentes sur la physiologie des hormones thyroïdiennes.
18^e Congrès des pédiatres de langue française (Rapport), Genève, 1961, **1**, 1-43, et *Bibl. paediat.* (Basel), 1961, **75**, 1-43.
185. MICHEL (R.), RALL (J.-E.), ROCHE (J.) et TUBIANA (M.). — Thyroidal iodoproteins in patients with goitrous hypothyroidism.
J. clin. Endocr., 1964, **24**, 352-358.
186. MOREL. — Considérations sur les causes du goitre et du crétinisme endémiques à Rosières-aux-Salines (Meurthe).
Congrès scientifique de France, 17^e session, Nancy, 1850, T. 2, p. 1.
187. MORGANS (M.-E.) and TROTTER (W.-R.). — Association of congenital deafness with goiter. The nature of the thyroid defect.
Lancet, 1958, **1**, 607-609.
188. MOSIER (H.-D.), BLIZZARD (R.-M.) and WILKINS (L.). — Congenital defects in the biosynthesis of thyroid hormone.
Report of two cases.
Pediatrics, 1958, **21**, 248-260.
189. MOZZICONACCI (P.), MICHEL (R.), TUBIANA (R.), ATTAL (C.) et GIRARD (E.). — Goitre par trouble de l'hormonosynthèse avec thyroglobuline anormale.
Sem. Hôp. (Paris), 1959, **36**, 1524-1529.
190. MURRAY (I.-P.-C.) and MCGIRR (E.-M.). — Iodine metabolism in thyroid dysfunction.
In: *The Thyroid Gland*. T. 2. London, Butterworths, 1964, pp. 39-70.
191. MYANT (N.-B.) and POCHIN (E.-E.). — Metabolism of radiothyroxine in man.
Clin. Sci., 1950, **9**, 121-440.
192. NEIMANN (N.), KELLERSHOHN (C.), PIERSON (M.), MARTIN (J.). — Le rôle de l'ectopie thyroïdienne dans la genèse du myxoédème.
Arch. franç. Pédiat., 1958, **15**, 1-28.

193. NEIMANN (N.), MACHET (R.), PIERSON (M.), MARTIN (J.), GUYREY (O.) et MERCIER (R.). — Myxoedème familial avec goitre; trouble congénital de l'hormonogénése.
Arch. franç. Pédiat., 1959, **16**, 1023-1034.
194. NEIMANN (N.), KELLERSHOHN (C.), PIERSON (M.) et MARTIN (J.). — Mise en évidence de l'ectopie thyroïdienne dans le myxoedème congénital par l'iode 131.
Rev. méd. Suisse rom., 1960, **80**, 225-234.
195. NEIMANN (N.), PIERSON (M.), WAYOFF (M.), MARTIN (J.) et BERTHIER (X.). — Le rôle de la dysgénésie thyroïdienne dans les hypothyroïdies tardives de l'enfant.
Arch. franç. Pédiat., 1961, **18**, 213-222.
196. NEIMANN (N.), PIERSON (M.), MARTIN (J.). — Hypothyroïdies par troubles du développement et lésions inflammatoires du corps thyroïde.
18^e Congrès des pédiatres de langue française (Kapsort), Genève 1961, **1**, 89-157, et *Bibl. paediat.* (Basel), 1961, **75**, 89-157.
197. NEIMANN (N.), PIERSON (M.) et SAPELIER (J.). — Le pronostic du myxoedème infantile.
La Provence médicale, Janvier 1965, pp. 5-13.
198. NOVIKOFF (A.-B.), and VORBRUDT (A.). — Lysosomes and thyroid function.
J. Cell. Biol., 1963, **19**, 53 A.
199. ORD (W.). — Clinical lecture on myxoedema.
Brit. med. J., 1878, **1**, 671-672.
200. OSLER (W.). — Sporadic cretinism in America.
Trans. Congr. Amer. Physns. Surg., 1897, **4**, 160-183.
201. OSWALD (A.). — Die Eiweisskörper des Schilddrüse.
Z. physiol. Chem., 1898, **27**, 14-49.
202. PARKER (W.-R.). — A discussion on sporadic cretinism in this country and its treatment.
Brit. med. J., 1896, **2**, 615-616.
203. PENDE (N.). — Endocrinologia pathologica e clinica.
T. 2. Milan, Vallardi, 1923.
204. PENDRED (V.). — Deaf-mutism and goitre.
Lancet, 1896, **2**, 532.
205. PEUCKER (H.). — Über einen neuen Fall von kongenital Defect des Schilddrüse mit vorhandenen « Epithelkörperchen ».
Z. Kinderheilk., 1899, **20**, 203-204.
206. PICKERING (D.-E.) and KOULISCHER (N.). — Discordance of cretinism in monozygotic twins.
Amer. J. Dis. Child., 1956, **92**, 63-65.
207. PINELES (F.). — Über Thyreoaplasie und infantiles Myxoedem.
Wien. klin. Wschr., 1902, **43**, 1129-1136.
208. PITT-RIVERS (R.). — The oxidation of diiodotyrosine derivatives.
Biochem. J., 1943, **43**, 223-231.
209. PITT-RIVERS (R.), THOMAS (H.) and HALLIDAY (W. H.). — A chemical and clinical study of thyroidal amino metabolism in man with congenital cretinism.
J. clin. Endocr., 1957, **17**, 1313-1323.
210. PITT-RIVERS (R.), GALTON (V.-A.) and HALMI (N.-S.). — Nature of radioiodine not dischargeable with perchlorate in the thyroid glands of thiouracil treated rats.
Endocrinology, 1958, **63**, 690-703.
211. PITT-RIVERS (R.) and TATA (J.-R.). — The chemistry of thyroid disease.
Springfield, Charles C. Thomas, 1960.

212. PITT-RIVERS (R.). — Biochemistry and physiology of thyroid hormones. *N. Y. St. J. Med.*, 1963, **63**, 50-57.
213. PITT-RIVERS (R.) and CAVALIERI (R.-R.). — Thyroid hormone biosynthesis.
In: *The Thyroid Gland*. T. 1. London, Butterworths, 1964, pp. 427-433.
214. PLUMMER (D.-E.) and JAEGER (J.-R.). — Pituitary cachexia (Simmonds' disease): report of a case with autopsy. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.), 1938, **40**, 1013-1018.
215. QUERIDO (A.) and STANBURY (J.-B.). — The response of the thyroid gland to thyrotropic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism. *J. clin. Endocrin.*, 1950, **10**, 1192-1201.
216. QUERVAIN (F. de). — Zur Frage des infantilen Myxödems und des dystopischen Hypothyreoidismus. *Endokrinologie*, 1928, **1**, 22-31.
217. QUINCKE (H.). — Über Athyrosis in Kindesalter. *Dtsch. med. Wschr.*, 1900, **26**, 787-790.
218. RALL (J.-E.), ROBBINS (J.), EDELHOCH (H.). — Iodoproteins in the thyroid. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, **86**, 373-399.
219. REALE (E.). — Histoenzymologie des tissus sécrétoires. *Biol. Méd.*, 1964, **53**, 675-691.
220. REVERDIN (J.-L.). — Accidents consécutifs à l'ablation totale du goitre. *Rev. méd. Suisse rom.*, 1882, **2**, 539-540.
221. RICHIE (J.-L.). — Acute suppurative thyroiditis in child. *Amer. J. Dis. Child.*, 1959, **97**, 493-494.
- 221 bis. ROBBINS (J.), WOLFF (J.) and RALL (J.-E.). — Iodoproteins in normal sheep thyroid. *Endocrinology*, 1959, **64**, 37-43.
222. ROBBINS (J.) and RALL (J.-E.). — Proteins associated with the thyroid hormones. *Physiol. Rev.*, 1960, **40**, 415-489.
223. ROCHE (J.), DELTOUR (G.), MICHEL (R.) et LISSITZKY (S.). — Sur la protéolyse thyroïdienne de la thyroglobuline radioactive. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1950, **144**, 1647-1649.
224. ROCHE (J.) et MICHEL (R.). — Iodoprotéines naturelles et protéines artificiellement iodées. *R. C. Ist. sup. Sanità*, 1950, **13**, 938-957.
225. ROCHE (J.), MICHEL (R.), MICHEL (O.) et LISSITZKY (S.). — Sur la déshalogénéation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique. *Biochim. biophys. Acta*, 1952, **9**, 161-169.
226. ROGER (H.) et GARNIER (M.). — La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. *Presse méd.*, 1889, **7**, 181-184.
227. ROGER (H.) et GARNIER (M.). — La sclérose du corps thyroïde chez les tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1898, **5**, 873-875.
228. ROGER (H.) et GARNIER (M.). — Action du bacille typhique sur la glande thyroïde. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1898, **5**, 891-893.
229. SAINTON (P.), RATHERY (F.). — Myxœdème et tumeur de l'hypophyse. Contribution à l'étude des insuffisances pluriglandulaires. *Bull. Soc. Méd.* (Paris), 1908, **25**, 647-652.

230. SALTER (W.) and JOHNSTON (M.). — Tracing the thyroid hormone in blood and tissues.
231. SCHIFF (M.). — Résumé d'une nouvelle série d'expériences sur les effets de l'ablation du corps thyroïde.
Rev. méd. Suisse rom., 1884, **4**, 425-445.
232. SCHILDER (P.). — Über Missbildungen der Schilddrüse.
Virchows Arch. path. Anat., 1911, **203**, 246-282.
233. SCHNEEBERG (N.-G.), PERLOFF (W.-H.) and LEVY (L.-M.). — Diagnosis of equivocal hypothyroidism, using thyrotropic hormone (TSH).
J. clin. Endocr., 1954, **14**, 223-231.
234. SCHULTZ (W.-H.). — Tödliche Menorrhagie in einem Fall von Athyreosis congenita (Myxödem) mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Muskelveränderungen.
Virchows Arch. path. Anat., 1921, **232** 302-315.
235. SHEEHAN (H.-L.) and SUMMERS (V.-K.). — Syndrome of hypopituitarism.
Quart. J. Med., 1949, **18**, 319-378.
236. SHELINE (G.-E.), KOULISHER (N.) and PICKERING (D.). — Thyroidal accumulation of radioactive iodine in children.
Amer. J. Dis. Child., 1957, **33**, 391-395.
237. SHELLABARGER (C.-J.), DURBIN (P.-W.), PARROTT (M.-W.) and HAMILTON (J.-G.). — Effects of thyroxine and KSCN on capacity of rat thyroid gland to accumulate astatine 211.
Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 1954, **87**, 626-629.
238. SHULMAN (S.), ROSE (N.-R.) and WITEBSKY (E.). — Studies on organ specificity. III. Ultracentrifugal and electrophoretic examination of thyroid extracts.
J. Immunol., 1955, **75**, 291-297.
239. SHULMAN (S.), ROSE (N.-R.) and WITEBSKY (E.). — Thyralbumin. A new antigen from thyroid tissue.
Fed. Proc., 1957, **16**, 433-445.
240. STANBURY (J.-B.) and HEDGE (A.-N.). — A study of a family of goitrous cretins.
J. clin. Endocr., 1950, **10**, 1471-1484.
241. STANBURY (J.-B.). — Cretinism with goiter: a case report.
J. clin. Endocr., 1951, **11**, 740-742.
242. STANBURY (J.-B.), KASSENAAR (A.-A.-H.), MEIJER (J.-W.-A.) and TERPSTRA (J.). — Occurrence of mono and diiodotyrosine in the blood of a patient with congenital goiter.
J. clin. Endocr., 1955, **15**, 1216-1227.
243. STANBURY (J.-B.), OHELA (K.) and PITT-RIVERS (R.). — The metabolism of iodine in two goitrous cretins compared with that of two patients receiving methimazole.
J. clin. Endocr., 1955, **15**, 54-72.
244. STANBURY (J.-B.), MEIJER (J.-W.-A.) and KASSENAAR (A.-H.). — The metabolism of iodotyrosines. II. The metabolism of mono and diiodotyrosine in certain patients with congenital goiter.
J. clin. Endocr., 1956, **16**, 848-868.
245. STANBURY (J.-B.) and QUERIDO (A.). — On the nature of endemic cretinism.
J. clin. Endocr., 1957, **17**, 803-804.
246. STERLING (K.) and CHODOS (R.-B.). — Radiothyroxine turn-over studies in myxoedema thyrotoxicosis and hypermetabolism without endocrine disease.
J. clin. Invest., 1956, **35**, 806-813.

247. SUTHERLAND (J.-M.), ESSELBORN (V.-M.), BURKET (R.-L.), SKILLMAN (T.-B.), BENSON (J.-T.). — Familial non-goitrous cretinism apparently due to maternal antithyroid antibody: report a a family.
New Engl. J. Med., 1960, **263**, 336-341.
248. TATA (J.-R.). — Distribution and metabolism of thyroid hormones.
In: *The Thyroid Gland*. T. 2. London, Butterworths, 1964, pp. 163-185.
249. TAUROG (A.), TONG (W.) and CHAIKOFF (I.-L.). — Effects of hypophysectomy on organic iodine formation in rat thyroids.
Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 1957, **10**, 59-72.
250. TEGELAERS (W.-H.-H.) und VERDANCK (P.-J.). — Voorbeeld van een opvouwstoornis van het Schildklierhormoon.
Maandschr. Kindergeneesk. 1958, **26**, 375.
251. THIBIERGE (G.). — Le myxœdème.
Les monographies cliniques. T. 1. Paris, Masson, 1898.
252. THIEME (E.-T.). — A report of the occurrence of deaf-mutism and goiter in four of six siblings of a North-american family.
Ann. Surg., 1957, **146**, 941-948.
253. THODE (H.-G.), JAIMET (C.-H.) and KIRKWOOD (S.). — Studies and diagnostic-test of salivary gland and thyroid gland function with radioiodine.
New Engl. J. Med., 1954, **251**, 129-133.
254. THOMAS (E.). — Zur Einteilung der Myxödemformen.
Dtsch. med. Wschr., 1912, **10**, 461-464.
255. TONG (W.), TAUROG (A.) and CHAIKOFF (I.-L.). — The metabolism of ¹³¹I-labeled diiodotyrosine.
J. Biol. Chem., 1954, **207**, 59-76.
256. TOPPER (A.). — Mental achievement of congenitally hypothyroid children. Follow-up study of 20 cases.
Amer. J. Dis. Child., 1951, **81**, 233-249.
257. Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée s. 1. dir. de E. SERGENT, L. RIBADEAU-DUMAS. T. 9. Paris, Maloine, 1927.
258. Traité de Médecine, publié sous la direction de LEMIERRE, A.; LENORMANT, Ch.; PAGNIEZ, Ph.; SAVY, P.; FIESSINGER, N.; GENNES, L. de; RAVINA A. T. 13. Paris, Masson, 1948, pp. 164-166 et 176-177.
259. TRIANTAPHYLIDIS (E.), AMBROSINO (G.), TUBIANO (M.) et CUKIER (R.). — Etude du métabolisme de la thyroxine marquée à l'iode ¹³¹ chez l'homme, après injection de doses physiologiques et pharmacodynamiques.
Ann. Endocr. (Paris), 1955, **16**, 733-748.
260. UNGERMANN (E.). — Über einen Fall von Athyreosis und vikariierender Zungenstruma.
Virchows Arch. path. Anat., 1907, **187**, 58-80.
261. VAGUE (J.), NICOLINO (J.), FAVIER (G.), MILLER (G.), DROGUE (M.) et CALOTHY (G.). — Deux cas de myxœdème mineur avec thyroïde ectopique.
Ann. Endocr. (Paris), 1963, **24**, 80-83.
262. VAN DER LAAN (W.-P.) and BISSELL (A.). — Effects of propylthiouracil and of potassium thiocyanate on uptake of iodine by the thyroid gland of rat.
Endocrinology, 1946, **39**, 157-160.
263. VAN WYK (J.-J.) and GRUMBACH (M.-M.). — Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an exemple of hormonal overlap in pituitary feedback.
J. Pediat., 1960, **27**, 416-435.

264. VENDRELY (C.). — Acides nucléiques et sécrétion.
Biol. Méd., 1964, **53**, 629-640.
265. VERNEUIL (F.). — Recherches anatomiques pour servir à l'histoire des kystes de la partie supérieure et médiane du cou.
Arch. gén. Méd., 1853, **1**, 185-193 et 450-468.
266. WALLACE (P.-C.). — The metabolism of fluorine in normal and chronically fluorosed rats.
Univ. of California (Berkeley).
Radiation Lab. Rept., n° 2196, 119 p. U.S.
Atomic Energy Comm. Techn. Inf. Service, Oak Ridge, Tenn. (1953).
267. WARKANY (J.) and SELKIRK (T.-K.). — Discordant monozygotic twins; hypothyroidism.
Amer. J. Dis. Child., 1955, **89**, 144-148.
268. WEGELIN (C.). — Drüsen mit innerer Sekretion.
In: HENKE F. und LUBARSCH O. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. T. 8. Berlin, Springer, 1926, pp. 38-47 et 333-337.
269. WEISS (B.). — Peptidase and proteinase activity of beef thyroid tissue.
J. biol. Chem., 1953, **205**, 193-203.
270. WERNER (S.-C.), HAMILTON (H.-B.), LEIFER (E.) and GOODWIN (L.-D.). — Appraisal of radioiodine tracer technic as a clinical procedure in the diagnosis of thyroid disorders. Uptake measurement direct over the gland and note on use of thyrotropin.
J. clin. Endocr., 1950, **10**, 1054-1076.
271. WHITE (R.-G.). — An immunological investigation of Hashimoto's disease.
Proc. roy. Soc. Med., 1957, **50**, 953-954.
272. WHITE (R.-G.). — Localisation of auto-antigens in the thyroid gland by the fluorescent antibody technique.
Exp. Cell. Res., sup. 1959, **7**, 263-274.
273. WIELAND (E.). — Pathologie der Schilddrüse.
In: PFLAUNDLER-SCHLOSSMANN Handbuch der Kinderheilkunde T. 1, Berlin, Vogel, 1931, p. 978-1036.
274. WIELAND (E.). — Die Ätiologie der infantilen Hypothyreose.
In: HIRSCH, M. Handbuch der inneren Sekretion. T. 3. Leipzig, Kabitzsch, 1928-1933, pp. 134-148; 153-165.
275. WILKINS (L.). — The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 2nd ed.
Springfield, Thomas, 1957, 526 p.
276. WISSIG (S.-L.). — Morphology and Cytology.
In: the Thyroid Gland. T. 2, London, Butterworths, 1964, pp. 32-70.
277. WITEBSKY (E.). — Autoimmunity and its relationship to thyroid diseases.
N. Y. St. J. Med., 1963, **63**, 56-59.
278. WOLF (R.). — Ueber einen Fall von accessorischer Schilddrüse in der Zunge.
Zbl. Chir., 1889, **16**, 51.
279. WOLFF (J.) and GOLDBERG (R.-C.). — Disorders of iodine metabolism.
In: Biochemical disorders in human disease, New-York, Academic Press, 1957, 289 p.
280. WOLLMAN (S.-H.) and WODINSKY (I.). — Localisation of protein-bound ¹³¹I in the thyroid gland of the mouse.
Endocrinology, 1955, **56**, 9-20.

281. WYNGAARDEN (J.-B.) WRIGHT (B.-M.) and WAYS (P.). — The effect of certain anions upon the accumulation and retention of iodide by the thyroid gland.
Endocrinology, 1952, **50**, 537-549.
282. YAGI (R.), MICHEL (R.) et ROCHE (J.). — Sur le métabolisme des bromures radioactifs.
Bull. Soc. Chim. biol., 1953, **35**, 289-298.
283. YOUNG (B.), NADLER (N.-J.), LEBLOND (C.-P.), MITMAKER (B.). — Elaboration of thyroglobulin in the thyroid follicle.
Endocrinology, 1964, **74**, 333-353.
284. ZUCKERKANDL (E.). — Über eine bisher noch nicht beschriebene Drüse in der Regio suprahyoidea.
Stuttgart, Enke, 1879, p. 31.
285. ZUCKERMANN (H.). — Über Schilddrüsenaplasie.
Frankf. Z. Path., 1913, **14**, 126-142.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1

PREMIERE PARTIE

I. — Limitation du travail	5
II. — L'étiologie des hypothyroïdies infantiles de 1850 à la Deuxième Guerre Mondiale	8
III. — Evolution des idées depuis la Deuxième Guerre Mon- diale	11
IV. — Les hypothyroïdies avec glande en place	18

DEUXIEME PARTIE

I. — Matériel d'étude	39
II. — Méthodes d'étude	49
III. — Analyse des observations	70
IV. — Tableau récapitulatif	151

TROISIEME PARTIE

I. — Analyse des résultats	157
II. — Etude comparative; principales corrélations dégagées.	169
III. — Essai de classification	175
IV. — Interprétation des résultats	186
V. — Conclusion	192
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	195

Imprimerie Georges Thomas - Nancy
Dépôt légal III-1965 - N° 678

